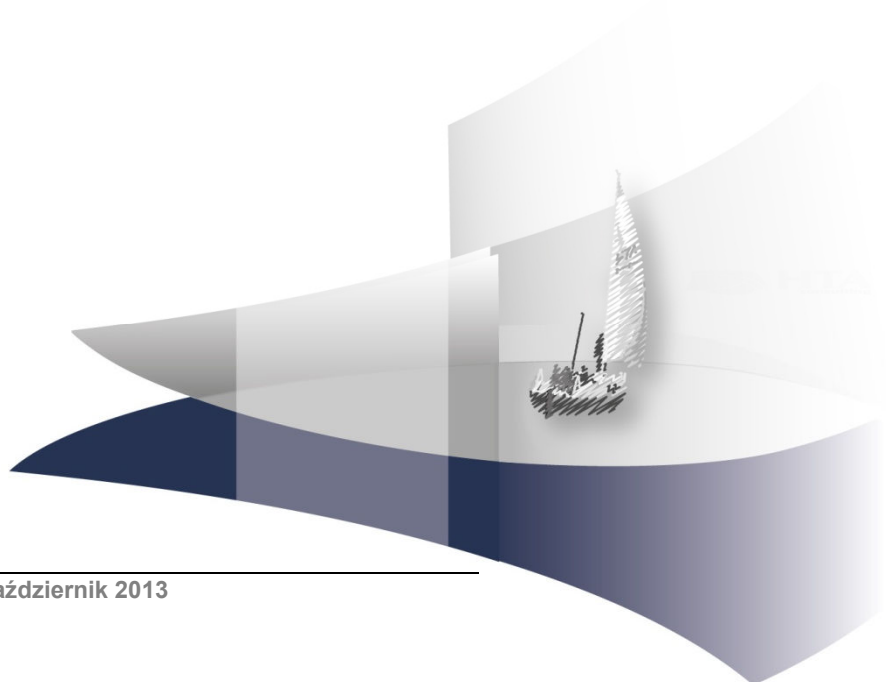


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**PANITUMUMAB W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM JELITA GRUBEGO,
U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO MUTACJI GENÓW
Z RODZINY RAS (TYP DZIKI GENÓW KRAS I NRAS)**

Wersja 1.00



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja	8
2.2. Epidemiologia.....	8
2.3. Etiologia i patogenez.....	11
2.4. Rozpoznanie	13
2.5. Przebieg choroby	15
2.6. Rokowanie	16
2.7. Leczenie	17
2.7.1. Podstawowe informacje	17
2.7.2. Warianty schematu FOLFOX	19
2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii	21
2.7.4. Leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR	22
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ	24
3.1. Zalecenia ogólne.....	25
3.2. Zalecenia szczegółowe	26
3.2.1. Wytyczne polskie (PTOK 2013)	26
3.2.2. Wytyczne zagraniczne	26
3.3. Podsumowanie.....	30
4. STATUS REJESTRACYJNY I REFUNDACYJNY LEKÓW ZALECANYCH DO STOSOWANIA W MCRC	33
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	37
6. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	39
6.1. Panitumumab (terapia anty-EGFR)	39
6.2. Substancje składowe schematów chemioterapii w leczeniu mCRC.....	42
6.2.1. 5-Fluorouracyl.....	42
6.2.2. Folinian wapnia (leukoworyna).....	44
6.2.3. Irynotekan	46
6.2.4. Kapecytabina	48

6.2.5. Oksaliplatyna	51
7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	55
7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	55
7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	55
7.2.1. Panitumumab.....	55
7.2.2. Potencjalne komparatory	58
7.3. Podsumowanie.....	64
8. OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTA	66
9. ANALIZA KOSZTÓW	68
9.1. Dawkowanie	68
9.2. Ceny leków.....	68
9.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych	72
10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW.....	74
11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	77
11.1. Populacja docelowa	77
11.2. Interwencja.....	77
11.3. Komparator/y.....	77
11.4. Punkty końcowe	77
12. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	78
12.1. Analiza kliniczna.....	78
12.2. Analiza ekonomiczna	78
12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	79
12.4. Podsumowanie.....	79
13. BIBLIOGRAFIA	81
14. SPIS TABEL	88
15. SPIS RYSUNKÓW	90
16. ANEKS.....	91
16.1. Charakterystyka badania dla porównania PMAB + FOLFOX vs FOLFOX.....	91
16.2. Badania włączone do analizy MTC przeprowadzonej przez NICE 2011.....	93

INDEKS SKRÓTÓW

ACCC	Stowarzyszenie Ośrodków Onkologicznych (<i>Association of Comprehensive Cancer Centers</i>)
AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
BEV	Bewacyzumab
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAPOX (XELOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa zamiennie stosowana z XELOX
CET	Cetuksymab
CRC	Rak jelita grubego (<i>Colorectal cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)
FOLFOX	Schemat chemioterapii (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
FOLFOXIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
FU (5-FU)	Fluorouracyl
FU/LV lub 5-FU/LV	Schemat chemioterapii złożony z fluorouracylu i leukoworyny
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de santé</i>)
IFL	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna w bolusie)
IRIS	Schemat chemioterapii (irynotekan + S1)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
KRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)

LV	Leukoworyna, inaczej folinian wapnia (FA)
mc	Masa ciała
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (<i>Metastatic colorectal cancer</i>)
MHRA	Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare product Regulatory Agency</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PMAB	Panitumumab
p.c.	Powierzchnia ciała
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
RTH	Radioterapia
S1	Lek p-nowotworowy Teysuno® oparty na 3 składowych: tegafurze, gimeracylu i oteracylu
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytucznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
XELIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + kapecytabina))
XELOX (CAPOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna), nazwa stosowana zamiennie z CAPOX
95%CI	95-procentowy przedział ufności (<i>95% confidence interval</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii panitumumabem (Vectibix®) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów z grupy RAS (typ dziki).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego panitumumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania panitumumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać panitumumab w analizach oceny technologii medycznych, wraz z uzasadnieniem.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*) to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, występujący w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje raka okrężnicy (C-18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C-19), raka odbytnicy (C-20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C-21). [1, 2] Raka odbytu i kanału odbytu (C-21) leczy się inaczej niż pozostałe typy raka jelita grubego (C-18–C-20), głównie chirurgicznie oraz stosując radioterapię. [3] Populacja docelowa zawęży się zatem do wskazań C-18–C-20 wg ICD-10. Także w ramach innego, obowiązującego programu lekowego dla m.in. PMAB, AOTM wydał pozytywną rekomendację dla raka jelita grubego obejmującego wskazania C-18–C-20 wg ICD-10, wyłączając wskazanie C-21. [4]

Przerzutowy (rozsiany) rak jelita grubego (mCRC) dotyczy przede wszystkim występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, ale może obejmować także płuca, jajniki czy kości. [5, 6]

2.2. Epidemiologia

W 2008 roku odnotowano na świecie 1 234 tys. przypadków zachorowań na raka jelita grubego obejmujących zarówno kobiety jak i mężczyzn. Śmiertelność spowodowana tego typu rakiem wynosiła 608 tys. (łącznie dla obu płci). Rak jelita grubego częściej występuje w krajach rozwiniętych. W Europie rak jelita stanowił w 2008 roku pierwszy co do zachorowalności nowotwór (13,6% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych). Jednocześnie w tym samym roku zajął drugie miejsce pod względem śmiertelności (12,2% zgonów), zaraz za rakiem płuc (19,9% zgonów). [7, 8]

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2010 roku raka jelita grubego rozpoznano u 8 685 mężczyzn i 7 115 kobiet (15 800 osób). W tym samym roku odnotowano w Polsce 10 820 zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym jelita grubego (Tabela 1). [9]

Tabela 1.
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w 2010 roku w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów [9]

Płeć	C-18	C-19	C-20	C-21	C-18–C-21 ^a
Rozpoznanie (liczba osób)					
Kobiety	4 301	387	2 267	160	7 115
Mężczyźni	4 819	565	3 229	72	8685
Ogółem	9120	952	5496	232	15 800

Płeć	C-18	C-19	C-20	C-21	C-18–C-21 ^a
Zgony (liczba osób)					
Kobiety	3 293	142	1277	149	4861
Mężczyźni	3 768	176	1852	163	5959
Ogółem	7061	318	3129	312	10820

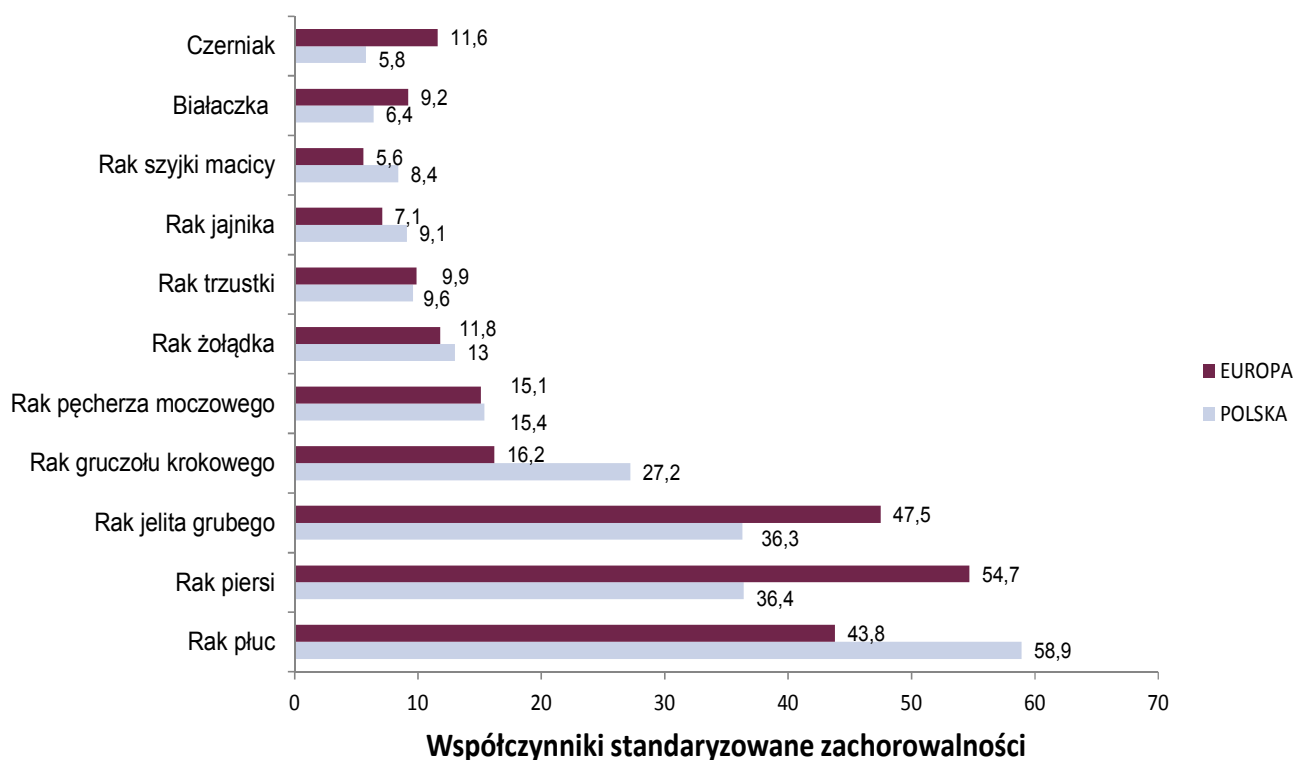
a) Projektowany program lekowy leczenia pacjentów I linii z mCRC obejmuje C-18, C-19 i C-20, bez C-21 (klasyfikacja ICD-10).

Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości zachorowań u mężczyzn i drugim u kobiet nowotworem w Polsce. Pod względem umieralności rak jelita grubego zajmuje odpowiednio drugie i trzecie miejsce dla mężczyzn i kobiet w Polsce. [10] Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego u obu płci z 2008 roku stawiają ten nowotwór na odpowiednio trzecim i drugim miejscu w Polsce (Rysunek 1, Rysunek 2). W nadchodzących latach przewiduje się zwiększenie liczby zachorowań na ten nowotwór, gdyż średni wiek rozpoznania wynosi 64 lata, a biorąc pod uwagę znaczne wydłużenie średniej długości życia, wzrośnie liczebność populacji osób starszych. [11] Przewiduje się, że w 2015 roku w Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności będzie wynosił odpowiednio dla mężczyzn i kobiet 33,2/100 tys. oraz 18,3/100 tys., z kolei współczynnik umieralności 21,0/100 tys. oraz 9,7/100 tys. [12]

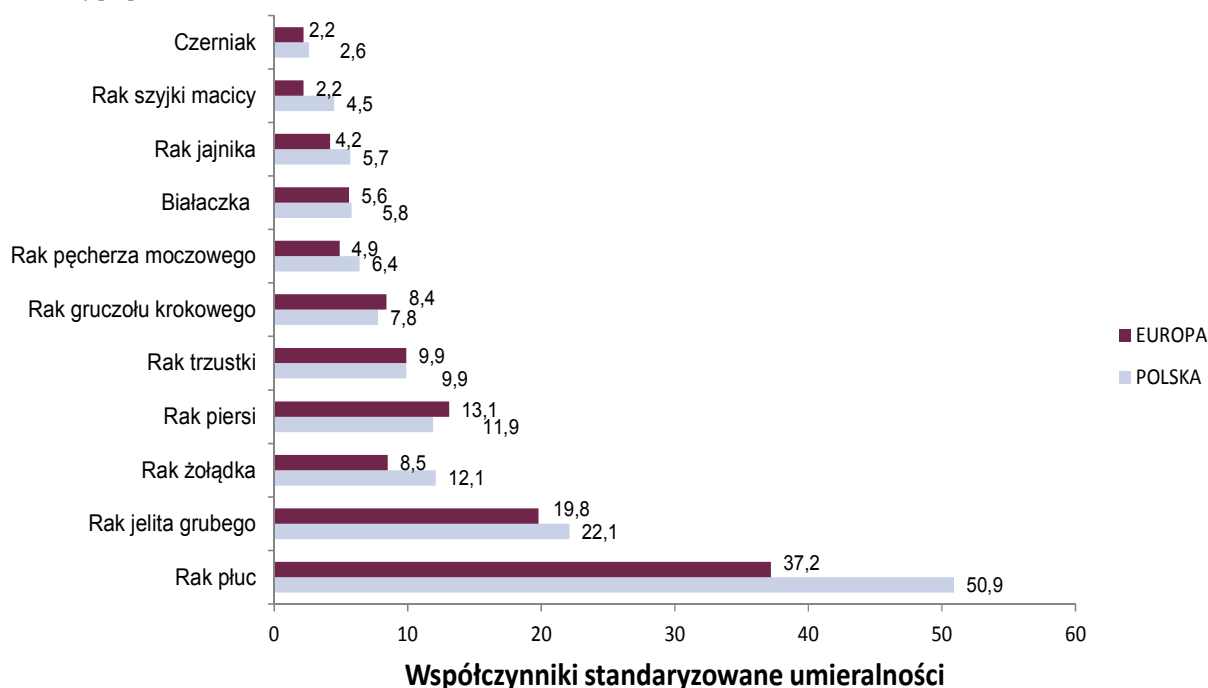
Warto zwrócić uwagę, że wskaźniki zachorowalności na raka jelita grubego dla Polski są niższe niż dla całej Europy (Rysunek 1), podczas gdy wskaźniki umieralności są wyższe w porównaniu ze średnią europejską (Rysunek 2).

Rysunek 1.

Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [13]



Rysunek 2.
Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [13]



Rak jelita grubego, jak każdy nowotwór złośliwy, wiąże się z ryzykiem wystąpienia przerzutów. Według danych pochodzących z rejestrów 5 krajów europejskich (Czechy, Słowacja, Irlandia, Słowenia, Ukraina) odsetek chorych na raka jelita grubego, u których występują przerzuty odległe w momencie diagnozy waha się w przedziale od 20% do 26%. Z kolei wśród mieszkańców Londynu wskaźnik ten był nieco wyższy i wynosił niespełna 29% (Tabela 2).

Tabela 2.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie rejestrów europejskich

Kraj/Miasto	Okres zdiagnozowania	% pacjentów z przerzutami odległymi
Londyn [14]	2003-2007	28,75%
Czechy [15]	2010	25,45%
Słowacja [16]	2007	25,98%
Irlandia ^a [17]	2005–2009	24,79%
Słowenia [18]	2009	23,52%
Ukraina [19]	2012	19,78%

a) Dane nieuwzględniające raka odbytu i kanału odbytu.

Wyniki dostępnych badań epidemiologicznych są spójne z danymi pochodzącymi z rejestrów i wskazują, że przerzuty odległe w momencie diagnozy występują u 18% do 27% chorych z rakiem jelita grubego (Tabela 3). Wyjątkiem było badanie Husson 2013, w którym raportowano 12% chorych z przerzutami w trakcie leczenia oraz 6% chorych z przerzutami stwierdzonymi w momencie diagnozy. [14]

Ponadto szacuje się, że u ok. 20–30% pacjentów z rakiem jelita grubego pojawia się nawrót choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym. [20]

Tabela 3.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie badań epidemiologicznych

Publikacja	Okres zdiagnozowania	% pacjentów z przerzutami odległymi
Bernstein 2012 [21]	2004–2006	18,50% ^a
Golan 2013 [22]	2008	18,04% ^b
Hackl 2011 [23]	2002	27,04% ^b
Husson 2013 [14]	2002–2007	11,99% ^a , 5,58% ^b
Mitry 2010 [24]	1976–2005	18,95% ^b
Paluszkiewicz 2005 [25]	1999–2001	18,12% ^c
Segelman 2010 [26]	1995–2006	22,23% ^{b,d}
Tan 2009 [27]	2003–2007	22,28% ^b

a) Odsetek chorych z przerzutami w trakcie leczenia.

b) Odsetek chorych z przerzutami w trakcie diagnozy.

c) Badanie uwzględniało chorych poddanych leczeniu operacyjnemu.

d) Badanie uwzględniało tylko kobiety.

2.3. Etiologia i patogeneza

Rak jelita grubego zwykle jest gruczolakorakiem i lokalizuje się w odbytnicy (30–50%), esicy (15%–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) oraz zstępnicy (6%). [28] Powstawanie oraz rozwój raka jelita grubego jest uwarunkowane poprzez wiele czynników genetycznych i środowiskowych. [29]

W większości przypadków rak jelita grubego rozwija się w wyniku nakładania się mutacji genów supresorowych. Następstwem tych mutacji jest rozrost nabłonka gruczolowatego i formowanie gruczolaka, a następnie aktywowanej onkogenami transformacji o charakterze złośliwym. Alternatywną drogą powstawania raka jelita grubego jest unieczynnienie genów naprawczych (mutatorowych). Modelem tej drogi karcenogenezy jest zespół Lyncha. Trzecia droga karcenogenezy w jelicie grubym ma charakter epigenetyczny i polega na funkcjonalnym wyłączeniu genów poprzez metylację DNA na odcinkach promotorowych genów hMLH1, APC i p53. [29]

Do uwarunkowanych genetycznie nowotworów jelita grubego należą m.in. zespoły polipowatości rodzinnej. W przypadku, gdy występujące w przebiegu tych zespołów polipy są gruczolakami, ryzyko rozwoju raka jelita grubego dla osób w wieku ok. 40 lat wynosi niemal 100%. Innym typem raka jelita grubego wywołanym czynnikami genetycznymi jest zespół Lyncha (dziedziczny rak niezwiązany z polipowatością). Zespół Lyncha obejmuje 3–5% wszystkich raków jelita grubego. Choroba jest następstwem mutacji 1 z 6 genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. [29]

W procesie rozwoju raka jelita grubego istotną rolę odgrywają mutacje genów RAS. Produkty białkowe tych genów przenoszą sygnały z powierzchni komórek do ich wnętrza. W prawidłowo działającej komórce geny RAS przybierają formę nieaktywną określaną mianem protoonkogenów. Zmutowane

formy genów RAS (onkogeny RAS) powodują aktywację zdolności podziałowych komórek i ich niepostrzeżone namnażanie się. W obrębie genów RAS wyróżnia się geny KRAS, NRAS i HRAS. Badania wykazują, że szczególnie geny KRAS i NRAS mają znaczenie w przebiegu karcinogenezy raka jelita grubego, a ich mutacje rzutują na skuteczność niektórych form leczenia (Rozdz. 2.7.4). Mutacje genów HRAS są rzadko stwierdzane u pacjentów z rakiem jelita grubego. [30, 31]

Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju raka jelita grubego należą:

- dieta,
- otyłość,
- spożywanie alkoholu,
- palenie papierosów.

Do najważniejszych czynników środowiskowych związanych z powstawaniem raka jelita grubego należy sposób odżywiania. Spożywanie dużej ilości czerwonego mięsa oraz posiłków bogatych w tłuszcze zwierzęce, a jednocześnie ubogich w warzywa, owoce, a także wapń i selen, wpływa negatywnie na florę bakteryjną jelit i sprzyja powstawaniu prekursorów związków rakotwórczych. [29] Nieprawidłowe odżywianie prowadzi często do otyłości. Wykazano istotnie statystyczną korelację pomiędzy zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wzrostem ryzyka rozwoju raka jelita grubego, szczególnie u mężczyzn. Również analiza stosunku obwodu pasa do obwodu bioder wykazała, że wraz ze wzrostem tego współczynnika zwiększa się ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u obu płci. Na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego ma również wpływ nadmierne spożycie alkoholu oraz prawdopodobnie palenie tytoniu. Produkty metabolizmu alkoholu mają działanie kancerogenne, a dodatkowo alkohol może prowadzić do nieprawidłowej metylacji DNA, przez co przyczynia się do supresji układu immunologicznego i obniża skuteczność systemu naprawy DNA. [32]

Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego wymienia się również wiek (największa zapadalność w 75 r.ż.), pochodzenie etniczne (największe ryzyko u rasy białej) oraz czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy). [28]

Dodatkowo wyróżnia się tzw. jelitowe czynniki ryzyka, do których zalicza się:

- występowanie raka jelita grubego wśród krewnych pierwszego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu),
- uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka,
- występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego,
- stany zapalne (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniewskiego-Crohna). [28]

2.4. Rozpoznanie

Diagnostyka

W rozpoznaniu raka jelita grubego istotne znaczenie ma endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia i kolonoskopia) oraz badanie kału na obecność krwi utajonej. W razie wykrycia zmian w jelicie grubym wykonywane jest badanie histopatologiczne pobranego od pacjenta wycinka, które oprócz samego rozpoznania służy obiektywnej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu. Nieprawidłowości stwierdzone na podstawie badań laboratoryjnych, które mogą świadczyć o raku jelita grubego to niedokrwiłość mikrocytarna oraz pozytywny wynik na obecność krwi utajonej w kale. [28, 33, 34]

Obecne standardy wymagają potwierdzenia u chorych na przerzutowego raka jelita grubego obecności formy dzikiej genu KRAS i NRAS przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi (leczenie anty-EGFR). [28, 35–37]

Ocena stopnia zaawansowania

U osób ze stwierdzoną chorobą przeprowadza się badania obrazowe (USG, wirtualną kolonoskopię). W przypadku choroby o charakterze przerzutowym badania obrazowe są uzależnione od lokalizacji i sposobu leczenia. W celu stwierdzenia ewentualnej obecności powiększonych węzłów chłonnych, przerzutów odległych i oceny lokalnego stopnia zaawansowania u osób chorych na potencjalnie operacyjnego raka jelita grubego przeprowadza się tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej. Badanie za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) przeprowadza się u osób, u których zachodzi podejrzenie przerzutów, a badanie TK dało niejednoznaczny wynik. PET-TK odgrywa szczególną rolę przy podejmowaniu decyzji o operacyjnym leczeniu raka z przerzutami resekcyjnymi oraz przy ocenie nawrotów choroby i ocenie efektywności leczenia. [28]

Ocena stopnia zaawansowania rozwoju raka jelita grubego opiera się na klasyfikacji TNM (*Tumor Nodus Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez UICC/AJCC (*Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer*). Dawniej stosowano również zmodyfikowaną klasyfikację Astler-Collera (MAC) oraz Dukesa, która jest najstarsza i najmniej precyzyjna (Tabela 5). [8] Określenie stopnia zaawansowania choroby ma podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu i ściśle wiąże się z rokowaniem. [8, 29]

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 roku) [38]

Cecha	Charakterystyka
	T: Guz pierwotny
X	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>

Cecha	Charakterystyka
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową, właściwą warstwę podsukowiczą bądź tkanki
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
N: Regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
– N1a	Przerzut w 1 regionalnym węzle chłonnym
– N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
– N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodobytniczych; bez przerzutu do węzłów
N2	Przerzuty w ≥4 regionalnych węzłach chłonnych
– N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
– N2b	Przerzuty w ≥7 regionalnych węzłach chłonnych
M: Przerzuty odległe	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe
– M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
– M1b	Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Tabela 5.
Ocena zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg różnych systemów klasyfikacji [38]

Stopień zaawansowania	T	N	M	Dukes ^a	MAC
0	Tis	N0	M0	x	x
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2

Stopień zaawansowania	T	N	M	Dukes ^a	MAC
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Każdy T	Każdy N	M1a	D ^b	x
IVB	Każdy T	Każdy N	M1b	D ^b	x

T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe

a) W modyfikacji Turnbulla.

b) Stopień D jest rozszerzeniem trzystopniowej skali Dukes'a i określa stan, w którym pojawiają się przerzuty odległe. [39]

2.5. Przebieg choroby

Objawy

Obraz kliniczny raka jelita grubego jest zależny od lokalizacji oraz stopnia jego rozwoju. Do najczęściej występujących objawów raka lewej połowy okrężnicy oraz odbytnicy należy jawne krwawienie oraz zaburzony rytm wypróżnień. [40, 41]

W prawej połowie okrężnicy rak przez długi czas nie daje objawów związanych ze zmianą rytmu wypróżnień, a najczęściej występującym objawem jest w tym przypadku niedokrwistość. [40, 41]

Wśród typowych objawów raka jelita grubego należy wyróżnić również krwawienie utajone, niewidoczne makroskopowo i możliwe do wykrycia jedynie metodami laboratoryjnymi. Krwawienie utajone jest częstym objawem raka zlokalizowanego zarówno w prawej jak i w lewej części jelita grubego. [40, 41]

Innymi objawami raka jelita grubego są m.in. bóle brzucha, wzdęcia, brak łaknienia i chudnięcie (Tabela 6). [40, 41]

Tabela 6.
Najczęstsze objawy raka jelita grubego [41]

Objawy	Lewa połowa jelita grubego (%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Krwawienie utajone	76%	76%	76%
Bóle brzucha	57%	60%	59%
Zmiana rytmu wypróżnień	60%	37%	56%
Krwawienie jawne	66%	14%	52%
Chudnięcie	35%	42%	36%
Niedokrwistość	25%	74%	34%
Wyczuwalny guz	8%	32%	14%
Wzdęcie brzucha	12%	16%	13%
Brak łaknienia	8%	26%	11%
Gorączka	10%	12%	11%
Niedrożność	7%	5%	6%

Przerzuty

Terminem „przerzut nowotworowy” (metastaza) określa się wtórny guz nowotworu złośliwego, który powstaje z komórek pierwotnego guza. Wśród przerzutów rozróżnia się:

- przerzuty miejscowe, występujące w bezpośrednim sąsiedztwie guza pierwotnego,
- przerzuty regionalne, występujące w najbliższych węzłach chłonnych,
- przerzuty odległe, występujące w oddalonych narządach ciała (np. wątrobie, płucach). [42, 43]

Przerzuty w przebiegu raka jelita grubego stwierdza się najczęściej w wątrobie, co wynika z uwarunkowań anatomicznych i biologicznych. Wątroba jest narządem, przez który przepływa duża ilość krwi zarówno z serca, jak i systemem wrotnym z jelit. [44, 45] W większości przypadków przerzuty do wątroby występują równolegle z przerzutami o innym umiejscowieniu. [45] Zmiany przerzutowe mogą być wykrywane jednocześnie z ogniskiem pierwotnym (przerzuty synchroniczne) lub w późniejszym okresie (przerzuty metachroniczne). [28, 46]

W zależności od umiejscowienia przerzutów (Tabela 7), ich liczby oraz możliwości resekcji rozróżnia się przerzuty:

- pierwotnie resekcyjne,
- pierwotnie nieresekcyjne (ich zmniejszenie po leczeniu neodajuwantowym może umożliwić całkowitą resekcję),
- nieresekcyjne (z powodu ich liczby, lokalizacji lub wielkości zmian). [28]

Tabela 7.
Umiejscowienie i częstość przerzutów u chorych na raka jelita grubego [47, 48]

Umiejscowienie przerzutu	Odsetek chorych z przerzutami
Wątroba	20–70%
Płuca	10–20%
Otrzewna	28%
Jajniki	18%
Nadnercza	14%
Opłucna	11%
Kości	10%
Skóra i OUN	8%

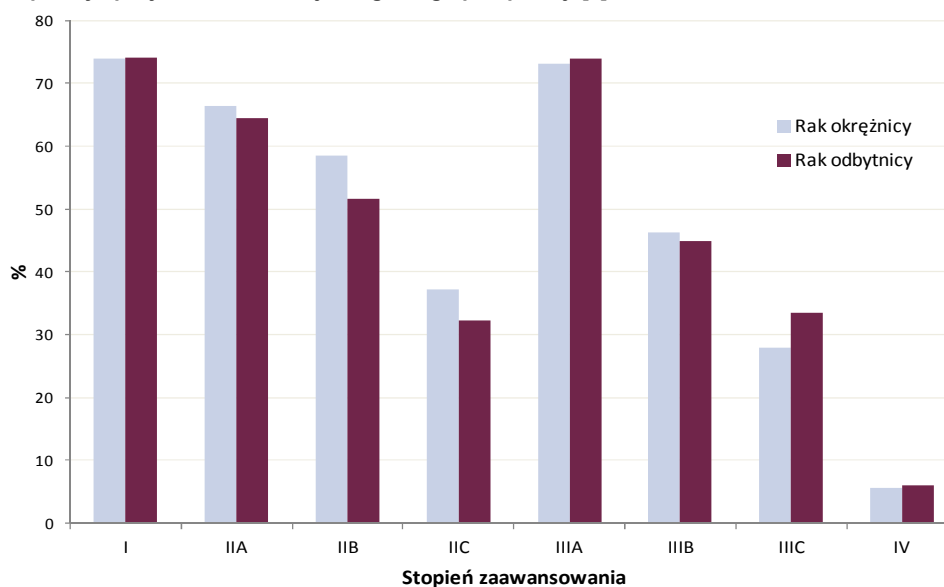
OUN – ośrodkowy układ nerwowy

2.6. Rokowanie

Rokowanie u pacjentów chorych na raka jelita grubego uzależnione jest od umiejscowienia, stopnia zaawansowania oraz histologicznej złośliwości nowotworu. Rak jelita grubego jest nowotworem o niezadawalającym rokowaniu. [28, 49] Niekorzystne rokowanie wiąże się głównie z dość częstym, występującym u ok. 20–30% pacjentów nawrotem choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym.

[20] Następnym czynnikiem sprzyjającym niekorzystnemu rokowaniu w raku jelita grubego jest występowanie u ok. 25% chorych pierwotnie zaawansowanego nowotworu. Wykrycie nowotworu we wczesnym stadium (miejscowym) daje wysokie wskaźniki przeżyć 5-letnich. Rozprzestrzenienie się nowotworu na sąsiednie narządy zmniejsza ten wskaźnik nawet o 50%. Jeśli przerzuty raka jelita grubego pojawiają się w odległych narządach, przeżycie 5-letnie ogranicza się do kilku procent (Rysunek 3). [28, 49]

Rysunek 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego po operacji [8]



2.7. Leczenie

2.7.1. Podstawowe informacje

Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego jest uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. Istotnym problemem w leczeniu są nawroty choroby, szczególnie często występujące u osób, u których wykryto raka w II oraz III stopniu zaawansowania. [28, 50]

Przy użyciu odpowiednich technik możliwy jest zabieg chirurgiczny. Najlepszym momentem na podjęcie leczenia o charakterze chirurgicznym jest wczesny etap rozwoju choroby, kiedy to ingerencja chirurgiczna obciążona jest mniejszą liczbą miejscowych powikłań, a w wielu przypadkach doprowadza do wyleczenia chorego. Obecność przerzutów znacznie zmienia postępowanie w leczeniu. Resekcję odpowiedniego fragmentu jelita przeprowadza się najczęściej w przypadku raka okrężnicy bez przerzutów odległych oraz w przypadku raka z synchronicznymi przerzutami do wątroby lub płuc. Radykalny zabieg chirurgiczny może być przeprowadzony również w przypadku nieresekcyjnych przerzutów synchronicznych, po uprzednim zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii (CTH) prowadzącej do resekcyjności. Chirurgia może stanowić metodę paliatywną w leczeniu nowotworów stale nieoperacyjnych. Bezwzględny wskazaniem do leczenia

operacyjnego, co stanowi jednocześnie metodę doraźną, jest niedrożność jelita. W niektórych przypadkach, niezbędne jest wytworzenie u pacjenta stomii, która łączy światło jelita z powłokami brzuszными. Zabieg ten w istotny sposób wpływa na obniżenie jakości życia pacjenta i wymaga oddzielnej zgody chorego. [28, 51]

W przypadku podjęcia decyzji o zabiegu operacyjnym u pacjentów przeprowadza się oznaczenie stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*). W przypadku 85–90% chorych na raka jelita grubego stężenie CEA jest podwyższone. Oznaczenie CEA jest jednym z elementów badań kontrolnych po zastosowaniu leczenia radykalnego, przeprowadzanym co 3 do 6 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu tego typu leczenia. [28]

Do minimalnie inwazyjnych metod leczenia raka jelita grubego należy laparoskopowe wycięcie okrężnicy, które stosowane jest w przypadku nowotworu o niskim stopniu zaawansowania. [28]

W przypadku raka okrężnicy radioterapia (RTH) nie jest postępowaniem standardowym. Metoda ta znajduje jednak zastosowanie w leczeniu raka odbytnicy jako metoda przedoperacyjna. Rzadko natomiast stanowi jedyną formę leczenia radykalnego, przede wszystkim u chorych na raka kanału odbytu, u których nie jest możliwy zabieg chirurgiczny. Z kolei paliatywna RTH pozwala na zmniejszenie bólu i krwawienia u chorego. Przy rozpoznaniu nieresekcyjnego raka odbytnicy bez przerzutów stosuje się przedoperacyjną radiochemioterapię (CRTH). Zarówno RTH jak i CRTH jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony. [28] Wskazaniem do leczenia uzupełniającego (CTH, RTH, CRTH) jest III stopień zaawansowania choroby (występowanie przerzutów w węzłach chłonnych), lub współistnienie czynników ryzyka nawrotu w II stopniu zaawansowania. [28]

Leczenie przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) najczęściej ma charakter paliatywny, ukierunkowany na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia poprzez zahamowanie wzrostu, a niekiedy zmniejszenie wielkości guza pierwotnego oraz guzów przerzutowych. Bardzo niewielki odsetek pacjentów osiąga stan, w którym możliwa jest resekcja przerzutów. Klasyczna chemioterapia, będąca elementem systemowego leczenia mCRC, obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplatyny. Leki te mogą występować w różnych schematach wielolekowych. [28, 52] Przykładowe schematy CTH i ich dawkowanie opisane przez polskie wytyczne przedstawiono poniżej (Tabela 8). Schematy oparte na oksaliplatynie w skojarzeniu z fluoropirymidynami (np. FOLFOX, CAPOX) należą do standardu postępowania w terapii I linii w mCRC. Schemat FOLFOX nadal pozostaje standardem w leczeniu I linii mCRC. [53]

Do leczenia mCRC opierającego się na poszczególnych schematach CTH mogą być dodawane leki ukierunkowane na zahamowanie zdolności receptorów do przekazywania sygnałów (terapia ukierunkowana molekularnie). Wśród tego typu leków występują przeciwciała monoklonalne, do których zalicza się antagonistów EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) oraz antagonistów VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Do pierwszej grupy zalicza się panitumumab (PMAB) oraz cetuksymab (CET), natomiast do drugiej bewacyzumab (BEV). Ostatnio

wykorzystuje się także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) oraz regorafenib (inhibitor wielokinazowy). [41]

Tabela 8.
Przedstawione przez polskie wytyczne (PTOK 2013), przykładowe schematy chemioterapii wraz z dawkowaniem, stosowane w leczeniu mCRC [41]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1)	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min (dzień 1)	14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 2 i 3)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 2 i 3)	
XELOX (CAPOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
Kapecytabina	Kapecytabina	1 250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	21 dni
BEV z FOLFOX-4 (w II linii leczenia)	BEV, FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dawki leków typowe	14 dni
CET (w III linii leczenia)	CET	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	7 dni
PMAB (w III linii leczenia)	PMAB	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	14 dni

* lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce

2.7.2. Warianty schematu FOLFOX

W leczeniu mCRC jednym z najczęściej stosowanych schematów jest schemat FOLFOX, który składa się z oksaliplatyny, fluorouracylu oraz folinianu wapnia (leukoworyny). W zależności od sposobu podania fluorouracylu (bolus, wlew ciągły) oraz dawkowania poszczególnych leków wyróżnia się schematy, które dla odróżnienia oznacza się numerami 1–4 i 6–7 (np. FOLFOX-1). Wszystkie

schematy FOLFOX podawane są w cyklach 2-tygodniowych i zawierają pojedynczą dawkę oksaliplatyny, podaną na początku każdego cyklu. [54] Schematy FOLFOX różnią się dawką oksaliplatyny, leukoworyny oraz fluorouracylu, a także czasem ich podania (1 dzień lub w rozbiu na 2 dni). FOLFOX-4 jest najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym wariantem, aczkolwiek coraz częściej stosuje się również schematy FOLFOX-6 i 7, gdyż zawierają one większą dawkę oksaliplatyny (odpowiednio 100 i 130 mg/m²) oraz wymagają krótszej hospitalizacji w stosunku do FOLFOX-4 (podanie leków trwa tylko 1 dzień). [1, 2] Zmodyfikowany schemat FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) różni się od FOLFOX-6 dawką oksaliplatyny oraz rozdzieleniem dawki fluorouracylu we wlewie na 2 dni. [54–56] Porównanie dostępnych wariantów schematu FOLFOX przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Wybrane schematy FOLFOX w leczeniu mCRC

Schemat	Oksaliplatyna	Leukoworyna	Fluorouracyl	
			Bolus	Wlew
FOLFOX-1 [57]	130 mg/m ² (co drugi cykl) (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-2 [57]	100 mg/m ² (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-3 [57]	85 mg/m ² (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-4 [28]	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1 i 2)	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-6 [55]	100 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1)	2400–3000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1)
mFOLFOX-6 [56]	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1)	1200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46–48 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-7 [55]	130 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	130 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	2400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1)

W większości wytycznych postępowania klinicznego w I linii leczenia mCRC zalecany jest schemat FOLFOX bez wskazania konkretnego wariantu. W polskich wytycznych rekomendowany jest FOLFOX-4, z kolei w wytycznych NCCN mFOLFOX-6, a ACCC wskazuje na FOLFOX-4 i FOLFOX-7 (Tabela 10).

Tabela 10.
Zalecenia dotyczące stosowania wariantów schematu FOLFOX w I linii mCRC

Wytyczne	Zalecany schemat
PTOK 2013 [41]	FOLFOX-4
ACCC 2008 [58]	FOLFOX (wymieniane są FOLFOX-4 i FOLFOX-7)
ESMO 2012 [59]	FOLFOX

Wytyczne	Zalecany schemat
NCCN 2013 [56, 60]	FOLFOX (tj. mFOLFOX-6)
NICE 2011 [61]	FOLFOX
SIGN 2011 [62]	FOLFOX

Dotychczas nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi wariantami schematu FOLFOX. W tureckim badaniu obejmującym 667 pacjentów z rakiem jelita grubego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami FOLFOX-4 i FOLFOX-6. [63] W innej pracy, obejmującej 82 koreańskich pacjentów z rakiem jelita grubego, po średnim okresie obserwacji wynoszącym około 37 miesięcy, nie zaobserwowano znaczącej różnicy w długości czasu wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) pomiędzy grupami leczonymi schematem FOLFOX-4 i mFOLFOX-6, a DFS po 3 latach stwierdzono u 83,9% pacjentów w grupie FOLFOX4 i 80,8% pacjentów w grupie mFOLFOX6 ($p = 0,755$). [64] W podobnym badaniu, przeprowadzonym na populacji 51 japońskich pacjentów z mCRC, zarówno FOLFOX-4, jak i mFOLFOX-6 wykazały dużą skuteczność działania przy zachowaniu akceptowalnego poziomu toksyczności. [65]

2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii

Leczenie mCRC z zastosowaniem CTH wydłuża przeżycie całkowite pacjentów w IV stadium zaawansowania tej choroby, jednakże rzadko mediana czasu przeżycia przekracza dwa lata. Stosowanie CTH przyczynia się jednak do zwiększonej toksyczności i pogorszenia jakości życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem CTH jest niedostateczna penetracja komórek guza przez składowe chemioterapii. Guz nowotworowy posiada zlokalizowane nierównomiernie naczynia krwionośne, w których zachodzi nieprawidłowy przepływ krwi. Zwiększona przepuszczalność patologicznych naczyń krwionośnych prowadzi do wzrostu ciśnienia śródtkankowego. Wymienione warunki wywołują stan niedożywienia i niedotlenienia guza, co przyczynia się do utrudnionego przenikania CTH. Innym istotnym ograniczeniem CTH jest występowanie tzw. oporności wielolekowej komórek nowotworowych. Zjawisko oporności wielolekowej polega na nabyciu przez komórki nowotworowe równoczesnej niewrażliwości na działanie kilku czynników cytostatycznych co skutkuje niepowodzeniem stosowania CTH. [66, 67]

Toksyczność, niedostateczna penetracja oraz oporność leków stosowanych w CTH jest powodem poszukiwania innych metod leczenia mCRC. Do takich metod należy terapia biologiczna ukierunkowana molekularnie, jedna z metod terapii celowanej. Mianem terapii celowanej określa się stosowanie leków o ściśle określonych, specyficznych mechanizmach działania, które działają na dokładnie określone i poznane drogi przekazywania sygnałów w komórkach. Terapia celowana wywołuje mniej działań niepożądanych w porównaniu do CTH. Trafiając na konkretne szlaki metaboliczne, leki stosowane w terapii celowanej powodują zahamowanie aktywności komórek nowotworowych i ich regresję. Co więcej, leki ukierunkowane molekularnie w połączeniu z lekami stosowanymi w CTH przełamują wcześniej występującą oporność. Miejscami docelowymi leków ukierunkowanych molekularnie są komórki prawidłowe (np. śródbłonek naczyń krwionośnych), dlatego

też docierają one do nich bez przeszkód wynikających z nieprawidłowego przepływu krwi jak ma to miejsce w przypadku CTH. Wśród leków stosowanych w terapiach ukierunkowanych molekularnie występują hormony i przeciwciała przeciwnowotworowe. Przykładem terapii celowanej w leczeniu mCRC jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych i regorafenibu. [67, 68]

2.7.4. Leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) pełni istotną rolę w przebiegu karcinogenezy jelita grubego. EGFR należy do rodziny białek kinaz tyrozynowych ERB-B. Ligandem aktywującym receptor EGFR jest naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), który stymuluje m.in. migrację i proliferację komórek mezenchymalnych i keratynocytów. Do ligandów EGFR zalicza się także cytokiny, zbliżone budową do EGF (m.in. TGF- α , neureguliny, epireguliny). Mechanizm działania EGFR oparty jest na aktywacji kinazy tyrozynowej. Przyłączenie liganda do receptora znajdującego się na komórce powoduje dimeryzację (łączenie się) cząsteczek receptora, co prowadzi do zbliżenia się domen wewnątrzkomórkowych i rozpoczęcia procesu fosforylacji. W efekcie dochodzi do wyzwolenia kaskady przekazywania sygnałów, których rezultatem jest m.in. silny podział komórki. [69]

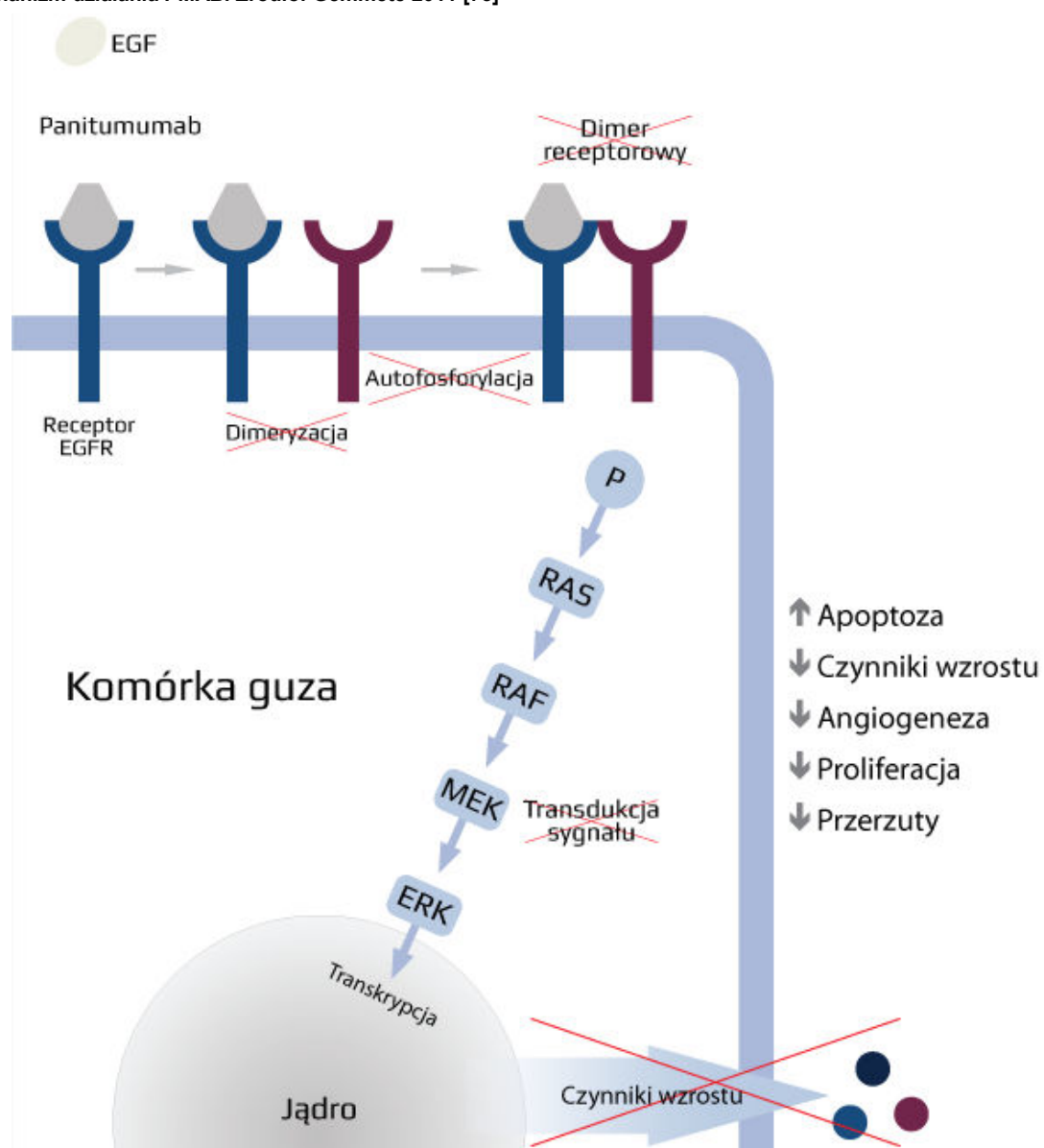
W leczeniu nakierowanym na EGFR stosuje się przeciwciała monoklonalne, np. panitumumab (PMAB, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne) lub cetuksymab (CET, chimeryczne przeciwciało monoklonalne), które łączą się z zewnątrzkomórkową domeną receptora EGFR, blokując tym samym zależną od liganda aktywację szlaku sygnalizacyjnego komórki (Rysunek 4). [70]

Kwalifikacja do leczenia mCRC przy zastosowaniu CET obejmuje konieczność wykazania ekspresji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), a także potwierdzenia braku mutacji w genie KRAS (typ dziki). [71]

Wcześniej przeprowadzane badania dotyczące leku anty-EGFR – PMAB – z założenia wykluczały udział osób z brakiem ekspresji tego receptora. [70] Aktualnie istnieją dowody wykazujące, że odpowiedź kliniczna na stosowanie PMAB jest taka sama wśród osób z wysoką ekspresją oraz wśród osób z brakiem ekspresji EGFR na powierzchni guza. Obecność EGFR nie jest więc czynnikiem decydującym o wprowadzaniu terapii z użyciem PMAB. Przyczyny braku związku między ekspresją EGFR a odpowiedzią na leczenie nie zostały dotychczas poznane. [70, 72, 73]

W leczeniu PMAB istotne jest wcześniejsze określenie formy genów KRAS i NRAS, należących do rodziny genów RAS (forma niezmutowana, typ dziki vs forma zmutowana). Efektem mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGF przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju są przyczyną braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (terapii anty-EGFR). [36, 37, 74]

Rysunek 4.
Mechanizm działania PMAB. Źródło: Gemmete 2011 [75]



EGF – naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *Epidermal growth factor*); EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor*), P – reszta fosforanowa; RAS – białko RAS (Rat sarcoma protein); RAF – kinaza RAF (*Rapidly accelerated fibrosarcoma*); MEK – kinaza MEK (ang. *Mitogen-activated kinase*), ERK – kinaza ERK (ang. *Extracellular signal-regulated kinase*).

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki) przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron internetowych towarzystw naukowych. Łącznie zidentyfikowano 10 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego. Spośród nich jeden dokument opracowany został w Polsce, pozostałe natomiast zawierają rekomendacje sformułowane przez zagraniczne organizacje i towarzystwa naukowe. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Na etapie wyszukiwania wytycznych zidentyfikowano dokumenty z zaleceniami ogólnymi bez względu na stopień zaawansowania nowotworu. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszego dokumentu analiza wytycznych w sposób szczegółowy skupia się na zaleceniach dotyczących I linii leczenia mCRC.

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku odbytnicy i okrężnicy	2013	[41]
Association of Comprehensive Cancer Centers (ACCC)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku odbytnicy	2008	[58]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku jelita grubego	2011	[61]
	Ocena skuteczności BEV w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego	2010	[76]
	Ocena skuteczności CET w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego	2009	[77]
	Ocena skuteczności CET i BEV w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego	2007	[78]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku jelita grubego	2011	[62]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku odbytnicy i okrężnicy	2012	[59]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku okrężnicy	2013	[79]
	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku odbytnicy	2013	[60]

3.1. Zalecenia ogólne

Wszystkie wytyczne podkreślają, że zasadniczą rolę w terapii raka jelita grubego odgrywa leczenie chirurgiczne, któremu towarzyszyć może chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa oraz leczenie systemowe, a u chorych z rakiem odbytnicy również radioterapia. Wybór metody leczenia oraz odpowiedniego schematu uzależniony jest przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu chorego, celu leczenia oraz technicznych możliwości wykonania resekcji. Dodatkowo wytyczne wskazują, że metoda leczenia powinna być dobierana indywidualnie przez wielospecjalistyczne zespoły. [41, 59, 60, 62, 79]

Zgodnie z wytycznymi (NICE, ESMO, NCCN, SIGN) w przypadku zdiagnozowania przerzutów pacjentów klasyfikuje się do jednej z grup:

- obecność resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc,
- obecność przerzutów granicznie resekcyjnych, ale możliwych do resekcji po chemioterapii,
- obecność licznych przerzutów lub przerzutów trwale nieoperacyjnych (mCRC). [59–62, 79]

W zależności od przynależności do jednej z ww. grup, stosuje się leczenie operacyjne i uzupełniającą chemioterapię, chemioterapię indukcyjną lub chemioterapię systemową (PTOK, ESMO, NCCN, NICE). [41, 59–61, 79]

Odnajdzone wytyczne w leczeniu mCRC wskazują podstawowe schematy, do których m.in. należą: FOLFOX, FOLFIRI, oraz CAPOX (Tabela 12). [41, 56, 58–62, 79] Rzadziej pojawiają się takie schematy jak m.in. FOLFOXIRI, IFL, IRIS czy XELIRI. [41, 56, 59] Pojedyncze wytyczne zalecają stosowanie tegafuru + uracylu [6] czy raltitreksedu. [62] U pacjentów w gorszym stanie zdrowia zaleca się podawanie schematu FU/LV lub kapecytabiny w monoterapii. [41, 60, 79]

Większość wytycznych (PTOK, NICE, SIGN, ESMO, NCCN) wskazuje ponadto na możliwość zastosowania w I linii leczenia preparatów celowanych molekularnie (PMAB, BEV, CET), które powinny być podawane w skojarzeniu z chemioterapią standardową. [41, 56, 59–62]

Tabela 12.
Schematy chemioterapii oraz leki w monoterapii zalecane przez wytyczne leczenia I linii mCRC

Schemat	Substancje lecznicze
FU/LV	Fluorouracyl + folinian wapnia
FOLFOX	Oksaliplatyna + FU/LV
FOLFIRI	Irynotekan + FU/LV (wlew)
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina + oksaliplatyna
FOLFOXIRI	Irynotekan, oksaliplatyna + FU/LV
IFL	Irynotekan + FU/LV (bolus)
XELIRI	Kapecytabina + irynotekan
IRIS	Irynotekan + S1
x	Kapecytabina
x	Panitumumab (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią)

Schemat	Substancje lecznicze
x	BEV (w skojarzeniu z chemioterapią)
x	CET (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią)
x	Tegafur + uracyl
x	Raltitrexed

3.2. Zalecenia szczegółowe

3.2.1. Wytyczne polskie (PTOK 2013)

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez PTOK w 2013 roku, u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytu, w dobrym stanie sprawności ogólnej, w I linii terapii rekomendowane jest zastosowanie schematów zawierających:

- fluoropirymidynę oraz irynotekan (schemat FOLFIRI),
- fluoropirymidynę i oksaliplatynę (np. schemat FOLFOX-4 lub CAPOX). [41]

Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny, które wynikają z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Wytyczne nie zalecają kojarzenia kapecytabiny i irynotekanu ze względu na złą tolerancję leczenia, jak również nie wymieniają schematu FOLFOXIRI jako możliwej opcji terapii. [41]

U pacjentów w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu i oksaliplatyny można zastosować fluorouracyl z folinianem wapniowym lub samą kapecytabinę. [41]

Polskie wytyczne zwracają również uwagę na terapię ukierunkowaną molekularnie. U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie:

- PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4,
- CET w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX-4,
- BEV w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI. [41]

Wytyczne podkreślają jednak, że dane dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w I linii terapii mCRC, szczególnie w odniesieniu do BEV i CET, są kontrowersyjne lub sprzeczne. [41]

3.2.2. Wytyczne zagraniczne

3.2.2.1. Wytyczne ACCC 2008

U pacjentów z przerzutowym rakiem odbytnicy w dobrym stanie sprawności ogólnej (0–1 wg WHO) w I linii leczenia standardowo stosuje się BEV w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą

fluoropirymidynę¹. Ze względu na rzadsze występowanie działań niepożądanych preferowane jest zastosowanie fluoropirymidyny podawanej doustnie niż schematu 5-FU/LV. W I linii leczenia możliwe jest zastosowanie oksaliplatyny² lub irynotekanu³. W przypadku podawania irynotekanu w skojarzeniu z fluorouracylem (5-FU), powinien on być podawany w ciągłym wlewie, a nie w postaci krótkotrwałych infuzji dożylnych (bolus)⁴. Zastosowanie schematu wielolekowego złożonego z fluoropirymidyny i oksaliplatyny lub irynotekanu nie wpływa znacząco na poprawę przeżycia pacjentów w porównaniu z sekwencyjnym podawaniem tych leków. Zalecenia zostały opublikowane w 2008 roku i nie uwzględniają leków wprowadzonych po tej dacie, w tym PMAB i CET. [58]

3.2.2.2. Wytyczne NICE 2011

U pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium zaawansowanym i z przerzutami możliwe jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej sekwencyjnej w jednym z poniższych schematów:

- FOLFOX w I linii terapii, a następnie w II linii irynotekan w monoterapii,
- FOLFOX w I linii terapii, a następnie w II linii FOLFIRI,
- XELOX w I linii terapii, a następnie w II linii FOLFIRI. [61]⁵

Wybór schematu uzależniony jest od obecności przeciwwskazań, spodziewanych działań niepożądanych oraz preferencji pacjenta.

Spośród leków biologicznych w I linii leczenia mCRC zalecane jest stosowanie CET w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI, w przypadku gdy spełnione są poniższe kryteria dodatkowe:

- wcześniejsza resekcja guza pierwotnego lub guz pierwotny resekcyjny,
- obecność nieresekcyjnych przerzutów do wątroby,
- stan pacjenta pozwala na przeprowadzenie resekcji guza pierwotnego oraz przerzutów w wątrobie, w przypadku gdy zmiany staną się możliwe do resekcji po terapii CET,
- zła tolerancja lub obecność przeciwwskazań do zastosowania oksaliplatyny (w przypadku skojarzenia ze schematem FOLFIRI). [77]

W terapii mCRC NICE nie rekomenduje stosowania BEV w skojarzeniu z oksaliplatyną i kapecytabiną lub fluorouracylem i kwasem foliowym, jak również stosowania w I linii leczenia BEV w skojarzeniu z FOLFIRI lub 5-FU/LV. [76, 78]

Jedną z opcji rekomendowanych przez NICE w I linii leczenia mCRC jest zastosowanie doustnej terapii złożonej z kapecytabiny w monoterapii albo tegafuru w skojarzeniu z uracylem i folinianem wapnia. Ta ostatnia opcja nie jest wymieniana przez pozostałe wytyczne. Wybór terapii powinien być dostosowywany indywidualnie przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z pacjentem. [61]

¹ Np. FOLFOX, XELOX, FOLFIRI (przykłady podane przez autorów niniejszej analizy).

² Np. FOLFOX, XELOX (przykład podany przez autorów niniejszej analizy).

³ Np. FOLFIRI (przykład podany przez autorów niniejszej analizy).

⁴ Np. IFL, w którym FU podawane jest w postaci bolusa (przykład podany przez autorów niniejszej analizy).

⁵ Rekomendacja oparta o wyniki analizy MTC, dokładnie opisanej w Rozdz. 7 (wstępna analiza kliniczna).

3.2.2.3. Wytyczne SIGN 2011

U wszystkich pacjentów z mCRC powinno się rozważyć wprowadzenie chemioterapii. W przypadku stwierdzenia obecności możliwych do usunięcia przerzutów do wątroby SIGN zaleca zastosowanie uzupełniającej chemioterapii schematem FOLFOX przez okres 6 mies. W przypadku zdiagnozowania zmian nieresekcyjnych pacjenci powinni otrzymać leczenie schematem FOLFOX lub FOLFIRI. [62]

U chorych w dobrym stanie ogólnym do preferowanych opcji w I linii leczenia należą schematy FOLFOX, CAPOX oraz FOLFIRI. Wybór konkretnego schematu powinien być uzależniony od ogólnego stanu pacjenta, występowania chorób towarzyszących oraz ogólnego celu leczenia. [62]

U chorych z ciężką chorobą niedokrwienną serca oraz w przypadku braku tolerancji fluorouracylu i leukoworyny możliwe jest zastosowanie raltitrexedu. [62]

Zgodnie z wytycznymi SIGN możliwe jest zastosowanie CET w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI w I linii leczenia nieresekcyjnego mCRC, po spełnieniu dodatkowych kryteriów:

- obecność genu KRAS bez mutacji (typ dziki) oraz stwierdzona ekspresja EGFR,
- obecność pierwotnie nieresekcyjnych przerzutów w wątrobie w przypadku gdy zastosowanie CET może zwiększyć skuteczność wstępnej terapii i umożliwić wykonanie resekcji. [62]

Wytyczne nie rekomendują zastosowania CET w skojarzeniu ze schematem CAPOX. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania PMAB w I linii leczenia mCRC, gdyż zostały opublikowane przed datą rejestracji wskazania terapeutycznego w I linii leczenia. [62]

3.2.2.4. Wytyczne ESMO 2012

Wybór schematu leczenia w zaawansowanym raku jelita grubego uzależniony jest przede wszystkim od lokalizacji zmiany nowotworowej, jej rozprzestrzenienia, możliwości leczenia chirurgicznego, dynamiki guza, stanu pacjenta, schorzeń współwystępujących oraz tolerancji terapii przez pacjenta. Na tej podstawie pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego klasyfikuje się do jednej z czterech grup, a następnie podejmuje się decyzję o terapii. [59] Podział na grupy wraz z charakterystyką pacjentów oraz możliwymi opcjami terapeutycznymi przedstawiono w odrębnej tabeli (Tabela 13).

W 1 i 2 grupie zalecane jest leczenie złożone z chemioterapii dwulekowej skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym lub chemioterapii trójlekowej. W grupie 1 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji wśród leków z grupy przeciwciał monoklonalnych preferowaną opcją jest CET lub PMAB. W grupie 3 możliwe jest zastosowanie fluoropirymidyny w monoterapii lub w skojarzeniu z BEV. [59]

Tabela 13.
Zalecane terapie w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami w zależności od zaawansowania choroby [59]

Grupa	Charakterystyka	WT KRAS	MT KRAS
0	Przerzuty ograniczone do wątroby i/lub płuc, resekcyjne	Brak lub FOLFOX	
1	Przerzuty do wątroby lub płuc nieresekcyjne, ale potencjalnie resekcyjne po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Mogą występować również przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Pacjent może zostać poddany operacji i bardziej intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI + CET, FOLFOX + PMAB/Cet, FOLFOX/XELOX + BEV, FOLFOXIRI, FOLFIRI/XELIRI + BEV, FOLFOX/XELOX*, FOLFIRI/XELIRI*, IRIS*. 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX/XELOX + BEV, FOLFOXIRI, FOLFIRI/XELIRI + BEV, FOLFOX/XELOX*, FOLFIRI/XELIRI*, IRIS*.
2	Liczne przerzuty o różnej lokalizacji, szybka progresja choroby i/lub prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu. Możliwość zastosowania intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI + CET, FOLFOX + PMAB FOLFOX/XELOX + BEV, FOLFIRI/XELIRI + BEV, FOLFOXIRI*, FOLFOX + CET*, FOLFOX/XELOX*, FOLFIRI/XELIRI*, IRIS*. 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX/XELOX + BEV, FOLFIRI/XELIRI + BEV, FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI, FOLFOXIRI, IRIS*.
3	Liczne przerzuty, brak możliwości leczenia chirurgicznego, brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> 5FU/LV lub kapecytabina, 5FU/LV/kapecytabina + BEV, XELOX/FOLFOX, FOLFIRI/XELIRI, IRIS*, PMAB/CET*, Obserwacja^a, Terapia 3-składnikowa + BEV lub PMAB/Cet^{*b}. 	<ul style="list-style-type: none"> 5FU/LV lub kapecytabina, + BEV, XELOX/FOLFOX, FOLFIRI/XELIRI, IRIS*, Obserwacja^a, Terapia 3-składnikowa ± BEV^{*b}.

* – słabsza siła rekomendacji; Bew – BEV; Cet – CET; MT – gen zmutowany; WT – gen niezmutowany (typ dziki)

a) U wybranych pacjentów z bezobjawowym nowotworem i łagodnym przebiegiem choroby.

b) U wybranych pacjentów, którzy tolerują intensywną chemioterapię.

3.2.2.5. Wytyczne NCCN 2013

Zgodnie z wytycznymi NCCN wybór schematu leczenia zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania oraz technicznych możliwości wykonania resekcji. W przypadku obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc należy zastosować chemioterapię neoadjuwantową/adjuwantową przez okres 2–3 miesięcy, z wykorzystaniem jednego ze schematów:

- FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± BEV,
- FOLFIRI/FOLFOX ± PMAB,
- FOLFIRI ± CET. [60, 79]

U pacjentów z rakiem odbytnicy można rozważyć podanie 5-FU, 5-FU/LV lub kapecytabiny w skojarzeniu z radioterapią. [60]

U pacjentów z synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub płuc, ale możliwymi do resekcji po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej należy wprowadzić leczenie systemowe wg jednego ze schematów:

- FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX ± BEV,
- FOLFIRI/FOLFOX ± PMAB,
- FOLFIRI ± CET,

- FOLFOXIRI (rekomendacja 2B⁶). [60, 79]

U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami trwale nieoperacyjnymi w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną chemioterapię, NCCN zaleca zastosowanie jednego ze schematów: FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, 5-FU/LV lub kapecytabiny. Spośród wymienionych opcji schemat FOLFOXIRI otrzymał rekomendację słabszej kategorii (2B), jednocześnie wytyczne nie wskazały jednoznacznie preferowanej opcji spośród pozostałych schematów. Wytyczne NCCN wskazują, że w terapii pierwszego rzutu można również zastosować leki biologiczne, do których należą BEV (w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, CAPOX lub kapecytabiną), CET (w skojarzeniu z FOLFIRI) oraz PMAB (w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI). PMAB oraz CET mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów z genem KRAS bez mutacji (typ dziki). [60, 79]

U pacjentów, u których intensywne schematy nie są odpowiednie, NCCN rekomenduje podawanie:

- 5-FU/LV,
- kapecytabiny ± BEV,
- CET lub PMAB w monoterapii (tylko u pacjentów z genem KRAS bez mutacji). [60, 79]

Wybór odpowiedniej terapii powinien być dokonywany w zależności od celu leczenia oraz profilu toksyczności poszczególnych leków, jak również stanu pacjenta, stadium choroby oraz spodziewanej odpowiedzi na leczenie. [60, 79]

NCCN dodatkowo wskazuje, że 5-FU w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną powinien być podawany w ciągłym wlewie dożylnym. NCCN nie zaleca stosowania w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego schematu XELIRI, jak również schematu IFL (irynotekan + bolus 5FU/LV). [60, 79]

3.3. Podsumowanie

Wszystkie wytyczne jednomyślnie wskazują, że wybór opcji leczenia w przerzutowym raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta, celu leczenia, jak również możliwości podjęcia leczenia operacyjnego. W uwzględnionych wytycznych w I linii leczenia mCRC wymieniane są różne opcje terapeutyczne z zastosowaniem standardowych schematów chemioterapii (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), jak również z wykorzystaniem terapii celowanej molekularnie, jak PMAB, BEV czy CET (Tabela 14).

Większość wytycznych, w tym również rekomendacje polskich ekspertów, wskazuje jako preferowane schematy FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX (CAPOX). Ponadto w opracowaniach PTOK 2013, ESMO 2012 i NCCN 2013 wymienianą opcją terapeutyczną jest zastosowanie schematu dwulekowego FU/LV. Wytyczne ESMO 2012 i NCCN 2013 wspominają również o możliwości

⁶Słabsza rekomendacja oparta na dowodach naukowych o niższej jakości.

zastosowania schematu FOLFOXIRI (słabsze rekomendacje), a wytyczne ESMO 2012 dodatkowo jeszcze XELIRI lub IRIS.

Wszystkie wytyczne odnoszą się także do stosowania leków celowanych molekularnie, do których należą PMAB, BEV oraz CET. PMAB podawany łącznie ze schematem FOLFOX wspominany jest w dokumencie PTOK 2013, ESMO 2012 oraz NCCN 2013. Wszystkie wytyczne, z wyjątkiem NICE 2011, wśród możliwych opcji terapeutycznych w I linii leczenia mCRC wymieniają CET w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX, który powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z genem KRAS bez mutacji (typ dziki). Wytyczne PTOK 2013, ESMO 2012 i NCCN 2013 wspominają również o możliwości podania chorem BEV w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, a ESMO 2012 i NCCN 2013 także w skojarzeniu z FOLFOX. Jednocześnie NICE nie rekomenduje stosowania BEV w I linii leczenia mCRC.

Większość wytycznych rekomenduje również kapecytabinę podawaną w monoterapii, szczególnie w przypadku pacjentów w gorszym stanie ogólnym lub u których stwierdzono nietolerancję na irynotekan bądź oksaliplatinę.

Nieliczne wytyczne zalecały: PMAB lub CET w monoterapii, tegafur i uracyl, raltitruksed oraz schematy IRIS i XELIRI, przy czym schemat XELIRI nie jest zalecany w 2 spośród 3 dokumentów. W trzech dokumentach, w których omawiano schemat IFL, nie zalecano jego stosowania ze względu na niską skuteczność tej terapii.

Listę potencjalnych zalecanych schematów leczenia w I linii mCRC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC

Schemat	PTOK 2013	NCCN 2013	ESMO 2012	NICE 2011	SIGN 2011	ACCC 2008
FOLFOX	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK ^c
XELOX (CAPOX)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK ^c
FOLFIRI	TAK	TAK	TAK	x	TAK	TAK ^c
FOLFOXIRI	x	TAK*	TAK*	x	x	x
IFL	NIE	NIE	x	x	x	NIE
FOLFIRI + BEV	TAK	TAK	TAK	x	x	TAK ^d
FOLFOX + BEV	x	TAK	TAK	NIE	x	TAK ^d
CAPOX + BEV	x	TAK	TAK	NIE	x	TAK ^d
FOLFIRI + CET	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	x
FOLFOX + CET	TAK	x	TAK	TAK	TAK	x
FOLFOX + PMAB	TAK	TAK	TAK	x	x	x
FOLFIRI + PMAB	x	TAK	x	x	x	x
FU/LV	TAK ^a	TAK ^b	TAK	x	x	x
FU/LV + BEV	x	x	TAK	x	x	TAK ^d
Kapecytabina	TAK ^a	TAK	TAK	TAK	x	x
Kapecytabina + BEV	x	TAK ^b	TAK	x	x	TAK ^d
Tegafur + uracyl	x	x	x	TAK	x	x
Raltitrexed	x	x	x	x	TAK	x
CET	x	TAK ^b	TAK	x	x	x
PMAB	x	TAK ^b	TAK	x	x	x
XELIRI	NIE	NIE	TAK	x	x	x
IRIS	x	x	TAK	x	x	x

* słabsza rekomendacja; XELIRI – kapecytabina + irynotekan; IRIS – irynotekan + S1

a) U pacjentów w gorszym stanie sprawności ogólnej lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny.

b) U pacjentów w gorszym stanie, u których intensywne schematy chemioterapii są nieodpowiednie.

c) W wytycznych zawarto rekomendację dla oksaliplatyny oraz dla irynotekanu.

d) Wytyczne rekomendują zastosowanie BEV w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę.

4. STATUS REJESTRACYJNY I REFUNDACYJNY LEKÓW ZALECANYCH DO STOSOWANIA W mCRC

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest w Polsce dostępny bezpłatnie w \geq III linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [80, 81] W ramach tego samego programu lekowego w tym samym wskazaniu refundowany jest CET, natomiast BEV jest refundowany w II linii mCRC w skojarzeniu z chemioterapią. Żaden z tych trzech preparatów nie jest obecnie refundowany w I linii mCRC (Tabela 15). [80, 81]

Wszystkie substancje wchodzące w skład schematów FOLFOX, FOLFIRI, XELOX (CAPOX), FOLFOXIRI, IFL, FU/LV oraz XELIRI są dopuszczone do obrotu na terenie Polski: oksaliplatyna, kapecytabina, irynotekan, fluorouracyl i folinian wapnia (leukoworyna). Także każda z omawianych substancji jest refundowana w omawianym wskazaniu (terapia I linii mCRC) i zawarta w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku w załączniku C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Tabela 15). [80]

Tegafur i uracyl, raltitrexed oraz S1 (składowa schematu IRIS) nie są obecnie refundowane w Polsce (Tabela 15). [80]

Spośród możliwych do zastosowania (wg wytycznych) opcji terapeutycznych w I linii z mCRC, na podstawie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX, ocenione w dalszych etapach analizy:

- schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna),
- schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyny, leukoworyna, fluorouracyl),
- schemat XELOX (CAPOX, kapecytabina, oksaliplatyna, Tabela 16).

Pozostałe schematy zostały wykluczone z dalszych rozważań jako potencjalne komparatory, z różnych powodów, m.in. słabszych rekomendacji, braku zaleceń w wytycznych czy braku refundacji w Polsce (Tabela 16).

Tabela 15.
Status rejestracyjny i refundacyjny leków zalecanych przez wytyczne do stosowania w leczeniu I linii mCRC

Lek	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne	Czy dopuszczony do obrotu na terenie PL?	Refundacja w PL	Wskazania refundacyjne	Czy refundowany w PL w I linii mCRC?
PMAB	03.12.2007 [82]	Leczenie pacjentów z mCRC i z genem RAS bez mutacji (typ dziki): <ul style="list-style-type: none"> w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX; w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu); w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. [82] 	TAK [83]	TAK, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [80, 81]	≥III linii leczenia mCRC (pacjenci bez mutacji KRAS i EGFR >1% komórek nowotworowych) [80, 81]	NIE
BEV	12.01.2005 [84]	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRC; pozostałe wskazania w ChPL. [84] 	TAK [83]	TAK, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [80, 81]	≥II linii leczenia mCRC w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 [80, 81]	NIE
CET	29.06.2004 [71]	Wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dziego <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie; w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatinie oraz irynotekanie, u których występuje nietolerancja irynotekanu. pozostałe wskazania w ChPL. [71] 	TAK [83]	TAK, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [80, 81]	≥III linii leczenia mCRC (pacjenci bez mutacji KRAS i EGFR >1% komórek nowotworowych) [80, 81]	NIE
Fluorouracyl	28.10.1999 [85]	<ul style="list-style-type: none"> Może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. [85] 	TAK [83]	TAK [80]	Wskazania refundacyjne szersze niż rejestracyjne, obejmują I linię mCRC [80]	TAK
Leukoworyna	26.01.1988 [86]	<ul style="list-style-type: none"> W terapii skojarzonej z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego; pozostałe wskazania w ChPL. [86] 	TAK [83]	TAK [80]	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [80]	TAK

Lek	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne	Czy dopuszczony do obrotu na terenie PL?	Refundacja w PL	Wskazania refundacyjne	Czy refundowany w PL w I linii mCRC?
Irynotekan	4.02.1998 [87]	Stosowanie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy): <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z 5-FU kwasem folinowym u pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii z powodu w zaawansowanej postaci choroby; pozostałe wskazania w ChPL. [88] 	TAK [83]	TAK [80]	Wskazania refundacyjne są szersze niż rejestracyjne, obejmują I linię mCRC [80]	TAK
Oksaliplatyna	14.04.2006 [89]	Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w: <ul style="list-style-type: none"> leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. [89] 	TAK [83]	TAK [80]	Wskazania refundacyjne są szersze niż rejestracyjne, obejmują I linię mCRC [80]	TAK
Kapecytabina	2.02.2001 [90]	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a); leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; pozostałe wskazania w ChPL. [90] 	TAK [83]	TAK, dodatkowo w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi” [80]	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [80]	TAK
Tegafur + uracyl	27.04.2000 [91]	Terapia pierwszego rzutu w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, w połączeniu z folinianem wapnia [91]	BRAK na WLD [83]	NIE [80]	ND	NIE
Raltitrexed	25.06.2000 [92]	Leczenie paliatywne zaawansowanego CRC, w przypadku gdy 5-FU oraz leukoworyna są nietolerowane lub niewłaściwe [92]	BRAK na WLD [83]	NIE [80]	ND	NIE
S1	14.03.2011 [93]	Wskazany do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych pacjentów [93]	TAK [83]	NIE [80]	ND	NIE

PL – Polska; ND – nie dotyczy; WLD – wykaz leków dopuszczonych do obrotu na terenie Polski

Tabela 16.
Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC oraz uzasadnienie wyboru potencjalnych komparatorów

Schemat zalecany przez polskie i/lub zagraniczne wytyczne	Potencjalny komparator	Uzasadnienie
FOLFOX	TAK	Zalecany przez większość wytycznych, w tym polskie, zarejestrowany i refundowany w I linii mCRC
XELOX (CAPOX)	TAK	Zalecany przez większość wytycznych, w tym polskie, zarejestrowany i refundowany w I linii mCRC
FOLFIRI	TAK	Zalecany przez większość wytycznych, w tym polskie, zarejestrowany i refundowany w I linii mCRC
FOLFOXIRI	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, słabsze rekomendacje ESMO i NCCN
IFL	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, niezalecany przez NCCN i ACCC
FOLFIRI + BEV	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFOX + BEV	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL w I linii leczenia mCRC
CAPOX + BEV	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFIRI + CET	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFOX + CET	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFOX + PMAB	ND	x
FOLFIRI + PMAB	NIE	PMAB nier refundowany w połączeniu z FOLFIRI w terapii I linii mCRC
FU/LV	NIE	Pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej/ z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny
FU/LV + BEVw	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL w I linii leczenia mCRC
Kapcytabina	NIE	Pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej/ z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny
Kapcytabina + BEV	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, dodane przeciwciało monoklonalne, nier refundowane w PL
Tegafur + Uracyl	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecane przez wytyczne zagraniczne, nier refundowany w PL
Raltitrexed	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecany przez wytyczne zagraniczne, nier refundowany w PL
CET	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecany przez wytyczne zagraniczne, nier refundowany w PL w I linii leczenia mCRC
PMAB	NIE	Monoterapia PMAB niezarejestrowana we wskazaniu w I linii leczenia mCRC, nier refundowany w PL w I linii leczenia mCRC
XELIRI	NIE	Niezalecany przez polskie wytyczne oraz wytyczne NCCN
IRIS	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecane przez wytyczne zagraniczne, S1 nier refundowany w PL

XELIRI – kapcytabina + irynotekan; IRIS – irynotekan + S1; ND – nie dotyczy; Bew – BEV; Cet - CET

5. REKOMENDACJE FINANSOWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia mCRC (PMAB oraz fluorouracylu, leukoworyny, kapecytabiny, oksaliplatyny i irynotekanu – składowych schematów FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX (CAPOX)). W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTM) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

AOTM nie wydał rekomendacji w sprawie finansowania PMAB, CET, BEV oraz leków wchodzących w skład schematów chemoterapeutycznych FOLFOX, FOLFIRI, XELOX (CAPOX) w I linii leczenia mCRC. W 2011 roku Prezes AOTM wydał pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania PMAB, CET oraz BEV (BEV w skojarzeniu z chemioterapią) w II lub III linii leczenia mCRC w ramach programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [4, 94, 95]

Zasadność finansowania PMAB była też oceniana przez agencje NICE, SMC, HAS oraz PBAC. [96] NICE w swoim stanowisku argumentuje, że nie może wydać rekomendacji dla PMAB z powodu braku aplikacji przez wytwórcę lub sponsora ocenianej technologii (2011 rok). [97] Również szkocka agencja (SMC) wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania PMAB w I linii leczenia mCRC stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie wydania rekomendacji (2012 rok). [96] Negatywną rekomendację dla PMAB stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX u pacjentów z mCRC oraz dzikim typem genu KRAS i stanem sprawności wg WHO ≤ 2 , u których leczenie BEV jest nieodpowiednie, wydał również PBAC. Decyzję uzasadniono brakiem odpowiednich badań klinicznych w takiej populacji pacjentów (2013 rok). [98] Wszystkie powyższe rekomendacje dotyczyły finansowania leku PMAB w I linii terapii mCRC w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów z dzikim typem genu KRAS zgodnego z uprzednio zarejestrowanym wskazaniem terapeutycznym do stosowania tego leku. Z kolei HAS pozytywnie ocenił finansowanie PMAB w I linii terapii mCRC w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów z dzikim typem genu KRAS w ramach leczenia szpitalnego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i dawkowaniem (2012 rok). [99]

Większość agencji HTA nie wydała rekomendacji w sprawie finansowania fluorouracylu oraz folinianu wapnia, jedynie PBAC pozytywnie ustosunkował się do kwestii ich finansowania w ramach protokołów chemioterapii bez ograniczeń. [100–102] Brytyjski NICE w wytycznych praktyki klinicznej rekomenduje ich stosowanie w ramach schematu FOLFOX. [61] Folinian wapnia uzyskał również pozytywną ocenę agencji HAS do stosowania w skojarzeniu z fluorouracylem w terapii cytotoksycznej. [103] Brak rekomendacji pozostałych agencji wynika najpewniej z faktu, że są to leki od długiego czasu dostępne w praktyce klinicznej, a ich rola terapeutyczna jest dobrze ugruntowana, gdyż schemat FU/LV przez długi czas był standardem postępowania w przypadku terapii mCRC.

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą zasadności finansowania irynotekanu ze środków publicznych. PBAC wydał pozytywną rekomendację dla irynotekanu w leczeniu mCRC u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (≤ 2 wg WHO). [104]

Kapecytabina uzyskała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania w leczeniu mCRC w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi lekami, głównie z oksaliplatyną, w ramach schematu XELOX. [61, 105–110]

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia mCRC

Substancja czynna	AOTM	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
PMAB	Brak	Brak ^a [97]	NR ^b [96]	PR [99]	Brak	NR [98]
Fluorouracyl	Brak	PR ^c [61]	Brak	Brak	Brak	PR [100]
Folinian wapnia (leukoworyna)	Brak	PR ^c [61]	Brak	PR [103]	Brak	PR [101, 102]
Irynotekan	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	PR [104]
Oksaliplatyna	Brak	PR ^d [61, 111, 112]	Brak	Brak	Brak	PR [113]
Kapecytabina	Brak	PR [61, 105]	PR [106]	PR [107–109]	Brak	PR [110]

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja

a) Ocena przerwana ze względu na niedostarczenie dowodów przez podmiot odpowiedzialny.

b) Brak aplikacji o rekomendację.

c) W schemacie FOLFOX.

d) Dokument zawierający ocenę technologii (*technology appraisal*, TA) zastąpiony przez wytyczne postępowania klinicznego (*clinical guidance*).

6. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

6.1. Panitumumab (terapia anty-EGFR)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 08). [82]

Mechanizm działania

PMAB jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego białka EGFR. EGFR jest transbłonową glikoproteiną o aktywności kinazy tyrozynowej, stymulującą wzrost tkanki nabłonkowej i podlegającą ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. PMAB wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR, wskutek czego dochodzi do zablokowania procesu autofosforylacji receptora, a w dalszym etapie do jego internalizacji. Wskutek związania PMAB do EGFR wzrost komórek nabłonkowych zostaje zahamowany i następuje indukcja apoptozy, zmniejszenie produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. [82]

Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP, zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Bodźce m.in. z EGFR aktywują KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy⁷. [82]

Efektom mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGFR przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju przyczyniają się do braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (anty-EGFR), w tym leczenie PMAB. [36, 37, 74]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. [82]

Wskazania do stosowania

Według Europejskiej Agencji Leków (EMA) PMAB jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki)⁸. [82, 114]

⁷ Efektom mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGFR przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju stanowią przyczynę braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (anty-EGFR), w tym leczenie PMAB. [36, 37, 74]

⁸ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych podaje we wskazaniu do stosowania PMAB leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) bez mutacji genu KRAS – genu z rodziny RAS (typ dziki). Prawdopodobnie ta ChPL jest nieaktualna. [82, 114]

PMAB jest wskazany w:

- **pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX,**
- drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu),
- monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. [82, 114]

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Vectibix® wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach KRAS (eksony 2., 3. i 4.) i NRAS (eksony 2., 3. i 4.). [82]

Zalecana dawka to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Przed wstrzyknięciem lek należy rozcieńczyć chlorkiem sodu o stężeniu 0,9%, tak aby uzyskać roztwór do infuzji, którego stężenie nie przekracza 10 mg/ml. Produkt leczniczy Vectibix® należy podawać w infuzji dożylną trwającej ok. 30–60 min., przy użyciu pompy infuzyjnej przez dojście obwodowe lub cewnik stały. [82]

Przeciwwskazania

Ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie; śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc. Zgodnie z charakterystyką podaną przez EMA produkt leczniczy Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę przeciwwskazany jest u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanym genami RAS oraz u pacjentów, u których status mutacji genu RAS jest nieznan. [82]

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB przedstawiono poniżej (Tabela 18). [82]

Podczas stosowania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią obserwuje się działania niepożądane, które są sumą działań niepożądanych związanych z PMAB oraz działaniem toksycznym innych produktów leczniczych stosowanych w schematach chemioterapii. [82]

Tabela 18.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [82]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niedokrwistość, zapalenie spojówek, biegunka, wymioty, ból w jamie brzusznej, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy, zanokcica, zmniejszenie masy ciała, hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia, ból pleców, bezsenność, duszność, kaszel, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, trądzik, rumień, pęknięcia skóry, świąd, łysienie, suchość skóry.	Leukopenia, częstoskurcz, zapalenie powiek, zespół suchego oka, podrażnienia oka, świąd oka, wzrost rzęs, nasilonie łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, krwawienia z odbytu, suchość w ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, choroba refluksowa przełyku, ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze, nadwrażliwość, wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia, ból kończyn, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, zator tętnicy płucnej, krwawienie z nosa, zespół dloniowo-podeszwy, owrzodzenie skóry, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy.

Status rejestracyjny

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) otrzymał w dniu 3 grudnia 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 17 marca 2013 roku. [82]

Status refundacyjny w Polsce

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest dostępny bezpłatnie dla ≥ 2 linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [80, 81]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 19.

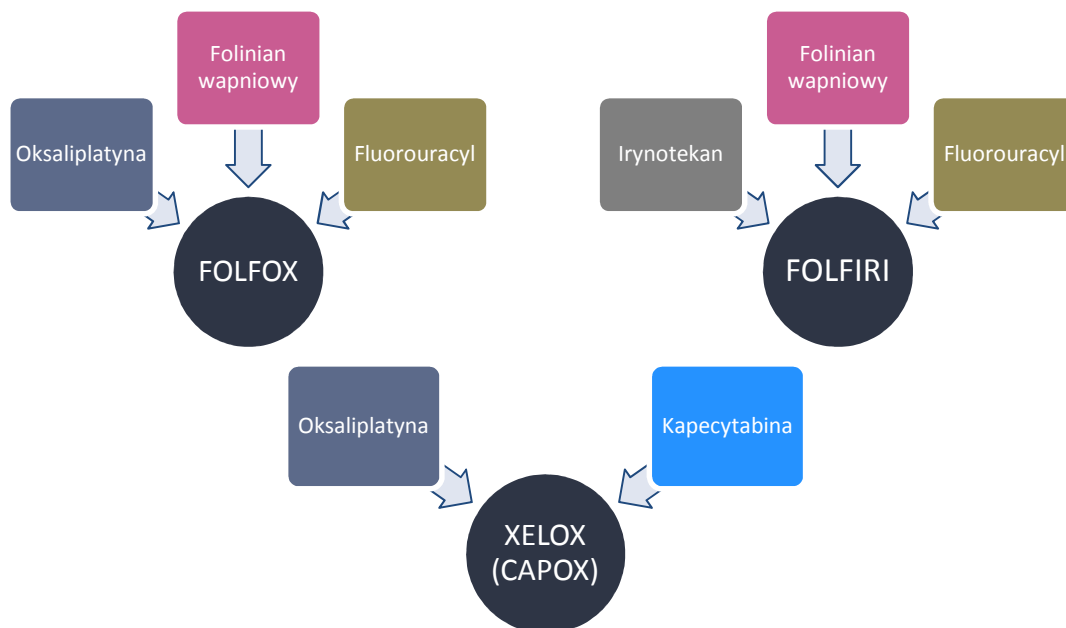
Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

Preparat	Wytwórca
Vectibix®	Amgen Europe B.V., Amgen Technology Ireland

6.2. Substancje składowe schematów chemioterapii w leczeniu mCRC

Klasyczna chemioterapia będąca elementem systemowego leczenia mCRC obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplatyny. Leki te mogą występować w różnych schematach terapii wielolekowej (Rysunek 5). [28, 52]

Rysunek 5.
Schematy FOLFOX, FOLFIRI, XELOX i substancje wchodzące w ich skład



6.2.1. 5-Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn (Kod ATC: L 01 BC 02). [115]

Mechanizm działania

5-Fluorouracyl (5-FU) jest antymetabolitem, wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. [85]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji. [85]

Wskazania do stosowania

5-FU może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. [85]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta, rodzaju nowotworu oraz tego czy 5-FU będzie podawany w monoterapii czy w leczeniu skojarzonym. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 1 g. Preparat należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylniej lub dotętnicznej. W leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy 5-fluorouracyl podaje się w dawce:

- 600 mg/m² p.c./dobę (nie więcej niż 1 g) w infuzji trwającej 4 godz.; jeśli brak objawów niepożądanych, infuzję należy podawać przez kolejne dni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12–15 g; leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego,
- 480 mg/m² p.c./dobę we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni; jeśli wystąpi brak objawów niepożądanych, to w 5, 7 i 9 dniu należy podać produkt leczniczy w dawce 240 mg/m²p.c./dobę,
- w leczeniu podtrzymującym podaje się raz w tygodniu dawkę 5 do 10 mg/kg mc. (200 do 400 mg/m² p.c.) we wstrzyknięciu dożylnym, we wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące można podjąć dopiero po ustąpieniu objawów działań niepożądanych. [85]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na 5-FU, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu, ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 µmol/l. [85]

Działania niepożądane

Bardzo często obserwowanymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu 5-FU są: leukopenia i małopłytkowość, zapalenie błon śluzowych w tym zapalenie jamy ustnej, przełyku, gardła i odbytnicy. Często występującymi działaniami niepożądanymi są: agranulocytoza, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia układu nerwowego (przemijający zespół mózdkowy), biegunka, nudności i wymioty, jadłowstręt, łysienie. [85]

Status rejestracyjny

5-FU (produkt leczniczy 5-fluorouracil-Ebewe) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 28 października 1999 roku, które zostało przedłużone 6 listopada 2007 roku. [85]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających fluorouracyl w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil-Ebewe. [80]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 20.
Preparaty fluorouracylu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

Preparat	Wytwórca
Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 5000 medac	Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH
Fluorouracil Accord	Accord Healthcare Ltd.
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

6.2.2. Folinian wapnia (leukoworyna)

Grupa farmakoterapeutyczna

Odrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym (Kod ATC: V 03 AF 03).⁹ [86]

Mechanizm działania

Sól wapniowa kwasu folinowego (leukoworyna, LV), który w organizmie ulega szybkiej przemianie do aktywnego biologicznie kwasu tetrahydrofolinowego, uzupełniając jego niedobór w czasie terapii antagonistami kwasu folinowego. Kwas folinowy nasila również działanie 5-FU, stosowanego w terapii przeciwnowotworowej, w wyniku stabilizacji jego połączenia z syntetazą tymidylanową. [116, 117]

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub roztwór do wstrzykiwań. [86, 118]

Wskazania do stosowania

Folinian wapnia zalecany jest ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu folinowego, takich jak metotreksat, w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu folinowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci oraz w terapii skojarzonej z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego. [86]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie 5-FU i folinianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. Przykładowe schematy przedstawiono poniżej (Tabela 21). [86, 118]

⁹Centrum Informacji o Leku (<http://leki-informacje.pl/lek/kod-atc/5257,v03af03-calcium-folate.html>) podaje inną nazwę tej grupy: „Leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej”.

Tabela 21.
Przykładowe schematy leczenia stosowane u dorosłych pacjentów

Schemat	Folinian wapnia	5-Fluorouracyl
Tygodniowy	20 mg/m ² p.c. (bolus) lub 200–500 mg/m ² p.c. w 2-godz. wlewie	500 mg/m ² p.c. (bolus) w trakcie lub pod koniec infuzji folinianu wapnia
Miesięczny	20 mg/m ² p.c. (bolus) lub 200–500 mg/m ² p.c. w 2-godz. wlewie	425 lub 370 mg/m ² p.c. (bolus) natychmiast po podaniu folinianu wapnia
Dwutygodniowy	200 mg/m ² p.c. w 2-godz. infuzji	200 mg/m ² p.c. (bolus) i 600 mg/m ² p.c. w 22-godz. wlewie przez 2 kolejne dni

p.c. – powierzchnia ciała

Folinian wapnia przeznaczony jest do podawania dożylnego i domięśniowego. Ze względu na stężenie jonów wapniowych w roztworze, folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg na minutę. [86, 118]

W przypadku wlewu dożylnego przed użyciem folinian wapnia należy rozcieńczyć 0,9-procentowym roztworem chlorku sodu lub 5-procentowym roztworem glukozy. [86, 118]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu, niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂. [86]

Działania niepożądane

W skojarzeniu z 5-fluorouracylem bardzo często dochodzi do zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, wymioty) oraz stanów zapalnych spojówek. [86]

Status rejestracyjny

Folinian wapnia (produkt leczniczy Leucovorin®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. dnia 26 stycznia 1988 roku. [86]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Leucovorin Ca Teva, Calcium folinate Activis oraz Calciumfolinat-Ebewe. Produkty Calciumfolinat-Ebewe oraz Leucovorin Ca Teva znajdują się też w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. [80]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.
Preparaty folinianu wapnia (leukoworyny) dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

Preparat	Wytwórca
Leucovorin Ca Teva	Teva Operations Poland Sp. zo.o., Medicproducts a.s
Calciumfolinat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges mbh Nfg. KG, Lek Pharmaceuticals Salutas Pharma GmbH
Calcium folinate Activis	Actavis Italy Sp. A., S. C. Sindan-Pharma S.R.L.

6.2.3. Irynotekan

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe (Kod ATC: L 01 XX 19). [88]

Mechanizm działania

Irynotekan działa jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Inhibicja topoizomerazy I DNA prowadzi do powstawania jednoniciowych odcinków DNA, które blokują widełki replikacyjne DNA i są odpowiedzialne za cytotoksyczne właściwości leku. [88]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. [88]

Wskazania do stosowania

Irynotekan jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytu):

- w skojarzeniu z 5-FU i kwasem folinowym u pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii z powodu zaawansowanej postaci choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie schematem opartym na 5-FU,
- w skojarzeniu z CET w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) z przerzutami, wywołanego ekspresją EGFR, po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu,
- w skojarzeniu z 5-FU, kwasem folinowym oraz BEV jako leku I rzutu w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. [88]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka irynotekanu w przypadku monoterapii wynosi 350 mg/m² p.c, podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30–90 minut. W terapii skojarzonej z 5-FU zalecana dawka wynosi 180 mg/m², podawana raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30–90 min. [88]

Przeciwwskazania

Przewlekłe choroby zapalne jelit i/lub niedrożność jelita grubego, nadwrażliwość na irynotekan lub którąkolwiek substancję pomocniczą, laktacja, stężenie bilirubiny w surowicy 3 razy większe od górnej granicy normy, ciężkie zaburzenie czynności szpiku, stan sprawności wg klasyfikacji WHO >2, jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego. [88]

Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas terapii irynotekaniem zestawiono poniżej (Tabela 23). [87]

Tabela 23.
Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w monoterapii lub terapii skojarzonej [87]

Schemat	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Irynotekan w monoterapii	Neutropenia, niedokrwistość, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, zmniejszenie apetytu, ból brzucha, łysienie (odwracalne), zapalenie błony śluzowej, gorączka, astenia	Zakażenie, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, zaparcia, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
Irynotekan + 5-FU/FA	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, łysienie (odwracalne), zapalenie błony śluzowej, astenia, zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Zakażenie, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zaparcia, gorączka
Irynotekan + CET	Dodatkowo opisywane działania niepożądane takie jak dla CET	
Irynotekan + kapecytabina	Zakrzepica i/lub zator oraz AE obserwowane przy monoterapii kapecytabiną	Reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i/lub zawał mięśnia sercowego, neutropenia z gorączką oraz AE obserwowane przy monoterapii kapecytabiną
Irynotekan + kapecytabina + BEV	x	Neutropenia, zakrzepica i/lub zator, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie i/lub zawał mięśnia sercowego.
AE obserwowane przy monoterapii kapecytabiną oraz BEV		

a) 180 mg/m² p.c. w schemacie co 2 tyg.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Camppto® (podmiot odpowiedzialny Pfizer Enterprises SARL) otrzymał pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski dnia 4 lutego 1998 roku, które zostało przedłużone 13 czerwca 2008 roku. [87]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są: Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan Hospira, Irinotecan Kabi, Irinotecan medac oraz Irinotecan-Ebewe. [80]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Preparaty dostępne w Polsce wraz z wytwórcami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24). [83]

Tabela 24.
Preparaty irynotekanu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

Preparat	Wytwórca
Arinotec	Apocare Pharma GmbH Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH hameln rds a.s
Campto	Actavis Italy S.p.A. Aventis Pharma Dagenham Pfizer Service Company BVBA
Capticil	
Iricam	Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH hameln rds a.s.
Irinotecan Hameln rds	
Irinocol	Egis Pharmaceuticals PLC Thymoorgan GmbH Pharmazie & Co. KG
Irinotecan Pharma-Data	Thymoorgan GmbH Pharmazie & Co. KG
Irinolexan	Thymoorgan Pharmazie GmbH, m be GmbH Arzneimittel
Irinotecan Accord	Accord Healthcare Ltd, Cemelog BRS Ltd
Irinotecan Kabi	Cemelog BRS Ltd, Fresenius Kabi Oncology Plc
Irinotecan-Ebewe	Ebewe Pharma Ges. m.b.H Nfg. KG
Irinotecan medac	medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH
Irinotesin	Actavis Nordic A/S, Sindan Pharma S.R.L
Noxecan	Ebewe Pharma Ges.m.b.H, Nfg. KG, Lek Pharmaceuticals d.d, Salutas Pharma GmbH
Symtecan	SymPhar Sp. z o.o., Tecnimede Sociedade, Tecnico-Medicinal S.A
Irinotecan Generics	GP Pharma S.A., Merck Generiques, Vianex S.A.
Irinotecan Hospira	Hospira UK Limited, SVUS Pharma a.s.
Irinotecan Polpharma	Cemelog BRS Kft. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Irinotecan Stada	cell pharm GmbH

6.2.4. Kapecytabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn (Kod ATC: L 01 BC 06). [90]

Mechanizm działania

Kapecytabina to pozbawiony cytotoksyczności karbaminian fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznego 5-FU. Kapecytabina aktywowana jest w kilku reakcjach enzymatycznych, jednak za ostateczną konwersję do 5-FU odpowiada fosforylaza tymidynowa, która jest obecna w tkankach guza, a w mniejszym stężeniu również w prawidłowych tkankach. 5-FU hamuje syntezę DNA, RNA, a w rezultacie podział i wzrost komórki. [90]

Wskazania do stosowania

Kapecytabina wskazana jest w:

- leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a),
- leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami,
- leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- skojarzeniu z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego (w skojarzeniu z docetakselem),
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane. [90]

Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku monoterapii zalecana dawka początkowa w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy oraz w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami wynosi 1 250 mg/m² p.c., podawane 2 razy na dobę (rano i wieczorem) przez 14 dni, a następnie z 7-dniową przerwą. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy. W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800–1000 mg/m² p.c., przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą 7-dniową przerwą lub do 625 mg/m² p.c. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy. Przy stosowaniu kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. [90]

Kapecytabinę podaje się doustnie w ciągu 30 min. po posiłku. [90]

Przeciwwskazania

Ciężkie i niespodziewane działania niepożądane po zastosowaniu fluoropirymidyny w wywiadzie, nadwrażliwość na kapecytabinę, fluorouracyl lub którąkolwiek substancję pomocniczą, stwierdzony niedobór dehydrogenazy pirymidynowej, ciąża i karmienie piersią, ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens

kreatyniny <30 ml/min.), leczenie sorywudyną lub jej analogami, np. brywudyną. W przypadku przeciwwskazań do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w skojarzeniu z kapecytabiną takiego produktu leczniczego nie należy stosować. [90]

Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas terapii kapecytabiną zestawiono poniżej (Tabela 25). [90]

Tabela 25.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii lub w terapii skojarzonej [90]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Kapecytabina w monoterapii	
Jadłowstręt, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenia	Zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce, hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych, wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej.
Kapecytabina w terapii skojarzonej^{a, b}	
Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, zmniejszenie łąknienia, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka, osłabienie, senność, nietolerancja temperatur	Półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, opryszczka wargowa, depresja szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia, zaburzenia snu, niepokój, neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica, zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, szumy uszne, niedosłuch, migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca, uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły, uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły, czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refleksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia czynności wątroby, nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne, ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni, krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria), zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji, stłuczenia.

a) W skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach.

b) Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną przedstawione wtedy, gdy wystąpiły one dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub gdy występowały w grupie wyższej częstości w porównaniu z kapecytabiną w monoterapii.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Xeloda® (podmiot odpowiedzialny Roche Registration Ltd.) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dnia 2 lutego 2001 roku, które zostało przedłużone dnia 2 lutego 2006 roku. [90]

Status refundacyjny

Spośród aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających kapecytabinę w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęty jest produkt Xeloda®. [80]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.
Preparaty kapecytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

Preparat	Wytwórca
Capecitabine Accord	Accord HealthcareLtd, Pharmacare Premium Ltd
Capecitabine Actavis	Actavis Nordic S/A
Capecitabine Glenmark	Accord HealthcareLtd, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Pharmcare Premium Ltd
Capecitabine Intas	Accord HealthcareLtd, Pharmacare Premium Ltd
Capecitabine KRKA	Accord HealthcareLtd, Pharmacare Premium Ltd , KRKA d.d. Novo Mesto
Capecitabine medac	Accord HealthcareLtd., Pharmacare Premium Ltd
Capecitabine Polpharma	Accord HealthcareLtd, Pharmacare Premium Ltd, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Capacetabine Teva	Teva Czech Industries s.r.o, Pharmachemie B.V.
Coloxet	Accord HealthcareLtd, Pharmacare Premium Ltd
Symlođa	APL Swift Services (Malta) Ltd, Aegis Ltd, Pharmacare Premium Ltd.
Vopecidex	Accord HealthcareLtd, Pharma Swiss, Pharmacare Premium Ltd
Xalvobin	Remedica Ltd
Xeloda	Roche Pharma AG

6.2.5. Oksaliplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny. (Kod ATC: L 01 XA 03). [89]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. [89]

Mechanizm działania

Mechanizm działania oksaliplatyny nie jest dokładnie poznany, ale badania wskazują, że w wyniku jej biotransformacji powstają pochodne uwodnione, które oddziałują z DNA, tworząc

wewnątrz- i międzyłańcuchowe wiązania krzyżowe co prowadzi do przerwania syntezy DNA i skutkuje działaniem cytotoksycznym i przeciwnowotworowym. [89, 119, 120]

Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (grupa C w klasyfikacji Dukes'a) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. [89]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. [89]

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy). [89]

Oksaliplatynę stosuje się we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 6 godzin. Do przygotowania roztworu wykorzystuje się 5-procentowy roztwór glukozy o objętości od 250 ml do 500 ml, do uzyskania stężenia od 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami. [89]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oksaliplatynę w wywiadzie; okres karmienia piersią; zahamowana czynność szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia wykazana na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów <2 x 10⁹/l i/lub liczby płytek krwi <100 x 10⁹/l, obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym; ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). [89]

Działania niepożądane

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem / kwasem folinowym były:

- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych),
- zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa – ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek),
- ogólnie działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i z kwasem folinowym niż podczas stosowania jedynie 5-fluorouracylu / kwasu folinowego.

Szczegółowe informacje o bardzo częstych i częstych działaniach niepożądanych oksaliplatin w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym przedstawione zostały poniżej (Tabela 27). [89]

Tabela 27.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatin w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub w skojarzeniu z chemioterapią [89]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy), niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, choroby skóry, łysienie, ból pleców, jadłowstręt, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi, hipokaliemia, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, zakażenie, zmęczenie, gorączka, osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, alergia/ reakcje alergiczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami), gorączka neutropeniczna, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, czkawka, zator tętnicy płucnej, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z żołądka i jelit, krwotok z odbytnicy, krwimocz, bolesne i utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka z rumieniem, wysypka, nasilone pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, odwodnienie, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, zatorowość płucna, depresja, bezsenność.

Status rejestracyjny

Oksaliplatin została dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sanofi-Aventis France dnia 14 kwietnia 2006 roku (produkt leczniczy Eloxatin), które zostało przedłużone 21 kwietnia 2010 roku. [89]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających oksaliplatinę w przedmiotowym wskazaniu refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są Oxaliplatin Kabi, Oksaliplatin medac, Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin-Ebewe. Refundacją objęty jest również preparat Oxaliplatin TEVA, który nie widnieje w Obwieszczeniu Prezesa URPL z dnia 12 kwietnia 2013 roku. [80, 83]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.

Preparaty oksaliplatin dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]

Preparat	Wytwórca
Eloxatin	Aventis Pharma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
Gessedil	Egis Pharmaceuticals PLC Oncotec Pharma Production GmbH
Goxyral	Pharma Resources DR, Schutting GmbH
Oksaliplatin medac 5	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Oxaliplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Salutas Pharma GmbH
Oxaliplatin Hospira	Mayne Pharma Plc.

Preparat	Wytwórca
Oxaliplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc
Oxaliplatin Mylan	Mylan S.A.S. Vianex S.A.
Oxaliplatin Stada	cell pharm GmbH
Oxaliplatin Strides	Strides Arcolab Polska Sp. z o.o.
Oxaliplatinum Accord	Accord Healthcare Ltd
Platox 5	Hospira UK Limited

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było uzyskanie danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz potencjalnych komparatorów, niezbędnych do określenia problemu decyzyjnego (wg schematu PICO) oraz zaplanowania kształtu i metodyki analiz HTA dla produktu Vectibix® w I linii leczenia mCRC. W związku z powyższym w ramach niniejszej wstępnej analizy klinicznej zdefiniowano następujące cele szczegółowe:

1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu PMAB + FOLFOX w I linii mCRC.
2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów dla terapii I linii w mCRC:
 - schemat FOLFOX,
 - schemat FOLFIRI,
 - schemat XELOX (CAPOX).

7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

7.2.1. Panitumumab

W pierwszej kolejności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej w celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych dotyczących oceny PMAB stosowanego w I linii mCRC u pacjentów z niezmutowanymi genami z rodziny RAS. Odnaleziono 5 opracowań wtórnych uznanych za najbardziej aktualne (Tabela 13).

Tabela 29.
Odnalezione opracowania wtórne dotyczące porównania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia

Autor	Cel	Porównywane interwencje
Amuamuta 2013 [121]	Systematyczny przegląd wyników badań RCT dotyczących stosowania przeciwciał anti-EGFR (CET i panitumumab) w leczeniu mCRC.	Cet i Pan ± chemioterapia
Ibrahim 2011 [122]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w leczeniu mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS.	FOLFOX4 + Pan vs FOLFOX4 CAPOX/Irynotekan + Pan + Bew vs CAPOX/Irynotekan + Bew
Loupakis 2012 [123]	Ocena wpływu dodania przeciwciała monoklonalnego anti-EGFR do chemioterapii w I linii leczenia mCRC na PFS i OS.	FOLFIRI + Cet vs FOLFIRI FOLFOX + Cet vs FOLFOX FOLFOX + Pan vs FOLFOX XELOX/FOLFOX + Cet vs XELOX/FOLFOX FLOX + Cet vs FLOX FOLFOX + Bew + Pan vs FOLFOX FOLFIRI + BV + Pan vs FOLFIRI XELOX + Bew + Cet vs XELOX XELOX + Cet vs XELOX

Autor	Cel	Porównywane interwencje
Petrelli 2011 [124]	Ocena skuteczności CET i panitumumabu w terapii mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS.	BSC + Cet vs BSC BSC + Pan vs BSC FOLFOX + Pan vs FOLFOX FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI FOLFIRI + Cet vs FOLFIRI FOLFOX + Cet vs FOLFOX 5-FU/CAPOX + Cet vs 5-FU/CAPOX
Zhou 2012 [125]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej z chemioterapii opartej na oksaliplatinie w skojarzeniu z Pan lub Cet w I linii leczenia mCRC u pacjentów z KRAS-wt.	FOLFOX/XELOX + Cet vs FOLFOX/XELOX FLOX + Cet vs FLOX FOLFOX4 + Cet vs FOLFOX4 FOLFOX4 + Pan vs FOLFOX4

a) Liczebność pacjentów podano dla 5 badań.

b) W publikacji uwzględniono jeszcze dwa badania, z których jedno dotyczyło II linii leczenia, a drugie terapii ratunkowej.

c) W publikacji dla I linii leczenia uwzględniono 6 RCT i 4331 pacjentów.

d) W opracowaniu uwzględniono 4 RCT, w których udział wzięło 1758 pacjentów, jednak do metaanalizy włączono 1270.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych **zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w terapii I linii mCRC (PRIME)**, przeprowadzone na 1 183 pacjentach zrandomizowanych do dwóch grup (PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4), gdzie następnie w obrębie obu grup dokonano podziału pacjentów w zależności od statusu genu KRAS (Aneks, Rozdz. 16.1). [126]

Wyniki analizy skuteczności w badaniu PRIME wykazały wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w przypadku stosowania leczenia PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu z leczeniem samym schematem FOLFOX-4 (9,6 mies. vs 8,0 mies.; (HR = 0,80 95%CI [0,66; 0,97]) w grupie pacjentów bez mutacji genu KRAS. U pacjentów z mutacją genu KRAS wynik był odwrotny – PFS było istotnie statystycznie skrócone w grupie PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (7,3 mies. vs 8,8 mies., HR = 1,29 95%CI [1,04; 1,62], Tabela 30). [126]

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (OS) i odpowiedzi na leczenie (ORR) pomiędzy porównywanymi schematami leczenia, jednakże w grupie pacjentów bez mutacji KRAS wartość OS i ORR w grupie PMAB + FOLFOX była wyższa niż w grupie FOLFOX-4, natomiast w grupie z mutacją genu KRAS wartość OS była wyższa w grupie FOLFOX-4 niż w PMAB + FOLFOX-4, a wartość ORR była taka sama w obu grupach (Tabela 30). Powyższa analiza dotyczy pacjentów z analizy pierwotnej, którą wykonano w momencie, gdy zmarło >50% pacjentów (z niemutowaną formą genu KRAS w eksonie 2).

Przeprowadzono także analizę przedłużoną w momencie, gdy zmarło ponad 80% chorych (z niemutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS). W tym przypadku zanotowano wystąpienie istotnej statystycznie przewagi PMAB dodanego do FOLFOX w porównaniu z FOLFOX (Tabela 30). [126]

Tabela 30.

Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) u pacjentów leczonych schematem FOLFOX-4 z genem KRAS z i bez mutacji [126]

Status genu KRAS	PMAB + FOLFOX-4					FOLFOX-4				
	N	OS ^a (mies.)	OS ^b (mies.)	PFS (mies.)	ORR	N	OS ^a (mies.)	OS ^b (mies.)	PFS (mies.)	ORR
Bez mutacji	325	23,9	23,8*	9,6	55%	331	19,7	19,4*	8,0*	48%
Zmutowany	221	15,5	15,5	7,3**	40%	219	19,3	19,2	8,8**	40%

a) Analiza pierwotna, którą wykonano w momencie, gdy zmarło >50% pacjentów (z niemutowaną formą genu KRAS w eksonie 2).

b) Analiza przedłużona, przeprowadzona w momencie, gdy zmarło ponad 80% chorych (z niemutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS)

* różnica istotna statystycznie na korzyść PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4

** różnica istotna statystycznie na korzyść FOLFOX-4 vs PMAB + FOLFOX-4

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu PRIME przeprowadzono porównanie występowania działań niepożądanych (AE) stopnia 3. i 4. wg CTC AE zmodyfikowanej o toksyczność specyficzną dla skóry i paznokci (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Dodanie panitumumabu do schematu FOLFOX-4, w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 powodowało wyższe ryzyko wystąpienia m.in. działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem związanych ze stosowanym leczeniem, objawów skórnych, biegunki, hipomagnezemii i hipokaliemii. [126]

Retrospektywnie przeprowadzono zdefiniowane prospektywnie analizy odnośnie statusu genów RAS (NRAS, KRAS) ogółem oraz BRAF. Najwyższe skuteczne działanie PMAB zaobserwowano w grupie pacjentów bez mutacji w obrębie genów KRAS i NRAS (z rodziny RAS, Tabela 31). [74] Wyniki analizy poprzez wyselekcjonowanie chorych z brakiem mutacji w genach RAS, którzy mają największe szanse odpowiedzi na leczenie stały się przyczyną zmiany rejestracyjnej wskazania terapeutycznego dla PMAB ze wskazania konieczności wystąpienia braku mutacji KRAS na konieczność braku mutacji w obrębie genów RAS (KRAS i NRAS).

Nie odnaleziono badań RCT obejmujących PMAB dodany do innych niż FOLFOX-4 schematów chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią w terapii I linii mCRC.

Tabela 31.

Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF

Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
PFS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji w KRAS (ekson 2)	325	9,6 mies. [9,2; 11,1]	331	8,0 mies. [7,5; 9,3]	0,80 [0,66; 0,97]
Brak mutacji RAS	259	10,1 mies. [9,3; 12,0]	253	7,9 mies. [7,2; 9,3]	0,72 [0,58; 0,90]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	10,8 mies. [9,4; 12,4]	218	9,2 mies. [7,4; 9,6]	0,68 [0,54 0,87]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	1,29 [1,04; 1,62]
Mutacje RAS	272	7,3 mies. [6,3; 7,9]	276	8,7 mies. [7,6; 9,4]	1,31 [1,07; 1,60]
Mutacja BRAF lub RAS	296	7,3 mies. [6,3; 7,7]	305	8,0 mies. [7,5; 9,0]	1,24 [1,02; 1,49]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	7,3 mies. [5,3; 9,2]	57	8,0 mies. [6,4; 11,3]	1,28 [0,79; 2,07]

Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	6,1 mies. [3,7; 10,7]	29	5,4 mies. [3,3; 6,2]	0,58 [0,29; 1,15]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	6,7 mies. [5,3; 8,2]	86	7,3 mies. [5,7; 8,0]	1,05 [0,73; 1,52]
OS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,9 mies. [20,3; 28,3]	331	19,7 mies. [17,6; 22,6]	0,83 [0,67; 1,02]
Brak mutacji RAS	259	26,0 mies. [21,7; 30,4]	253	20,2 mies. [17,7; 23,1]	0,78 [0,62; 0,99]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	28,3 mies. [23,7; nie oszacowano]	218	20,9 mies. [18,4; 23,8]	0,74 [0,57; 0,96]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,3 mies. [16,5; 21,8]	1,24 [0,98; 1,57]
Mutacje RAS	272	15,6 mies. [13,4; 17,9]	276	19,2 mies. [16,7; 21,8]	1,25 [1,02; 1,55]
Mutacja BRAF lub RAS	296	15,3 mies. [12,7; 17,6]	305	18,0 mies. [15,9; 20,8]	1,21 [0,99; 1,47]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	18,3 mies. [13,0; 23,2]	1,29 [0,79; 2,10]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	10,5 mies. [6,4; 18,9]	29	9,2 mies. [8,0; 15,7]	0,90 [0,46; 1,76]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	14,5 mies. [10,4; 18,5]	86	15,8 mies. [11,9; 18,8]	1,14 [0,78; 1,66]
OS (analiza przedłużona)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,8 mies. [20,0; 27,7]	331	19,4 mies. [17,4; 22,6]	0,83 [0,70; 0,98]
Brak mutacji RAS	259	25,8 mies. [21,7; 29,7]	253	20,2 mies. [17,6; 23,6]	0,77 [0,64; 0,94]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,2 mies. [16,2; 21,5]	1,16 [0,94; 1,41]
Mutacje RAS	272	15,5 mies. [13,4; 17,9]	276	18,7 mies. [16,5; 21,5]	1,21 [1,01; 1,45]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	17,8 mies. [13,0; 23,2]	1,39 [0,91; 2,13]

PFS i OS oceniano w [analizie pierwotnej](#), tj. w czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 z jakiegokolwiek powodu zmarło. Doda kowo dokonano [analizy przedłużonej](#) OS dla osób ze zmutowanym i niezmutowanym genem KRAS w eksonie 2, w czasie gdy ponad 80% pacjentów zmarło z jakiegokolwiek powodu

HR < 1 – przewaga PMAB + FOLFOX-4; HR > 1 – przewaga FOLFOX-4

7.2.2. Potencjalne komparatory

W 2011 roku NICE opublikował przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie i opracowanie dowodów na kliniczną skuteczność schematów terapeutycznych opartych na irynotekanie i oksaliplatynie w leczeniu zaawansowanego i przerzutującego raka jelita grubego. [127] Uwzględniono w nim cztery schematy standardowej chemioterapii (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI), których skuteczności i bezpieczeństwo porównano między sobą w sposób pośredni za pomocą MTC (*Mixed Treatment Comparison*). [61] Do przeprowadzenia tego porównania poszukiwano badań randomizowanych, w których raportowano odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite dla przynajmniej jednego schematu leczenia stosowanego w pierwszej lub w drugiej linii. [127]

W celu odnalezienia właściwych publikacji przeszukano systematycznie m.in.: The Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Cumulative Index to Nursing and Allied Health

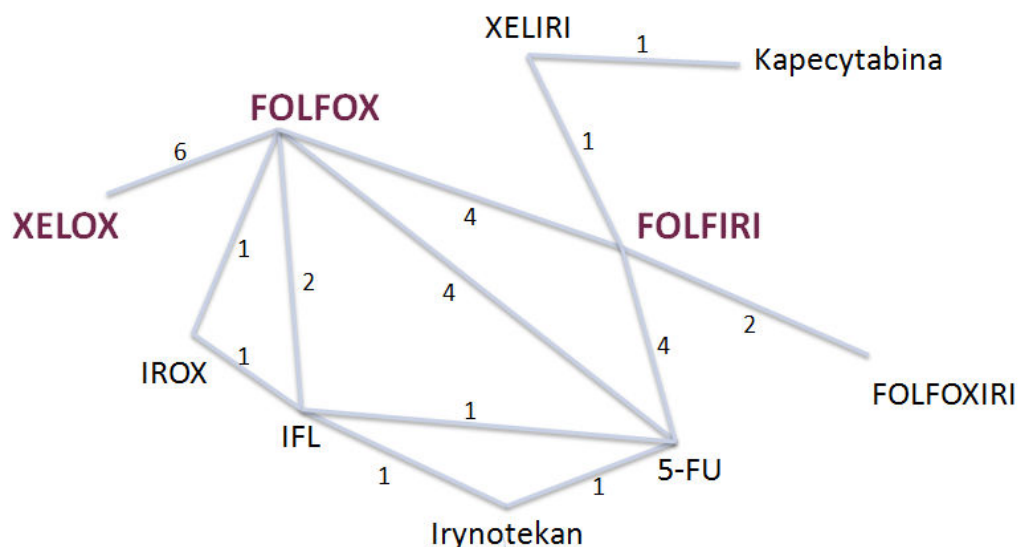
Literature (Cinahl) i Biomed Central. [61] Pierwsze kompleksowe wyszukiwanie zostało wykonane w marcu 2010 roku, natomiast aktualizację przeprowadzono 25 lutego 2011 roku. [127] W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz danych i eliminacji duplikatów odnaleziono łącznie 1322 pozycje bibliograficzne (przeszukanie przeprowadzone w 2010 roku). Dodatkowo w wyniku przeszukania celem uaktualnienia w 2011 r. odnaleziono 168 pozycji. [127] W wyniku analizy pełnych tekstów zidentyfikowane zostały 23 badania spełniające kryteria włączenia, dotyczące leczenia pacjentów z mCRC w pierwszej linii (Aneks, Rozdz. 16.2), które zostały następnie włączone do analizy metodą MTC.

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowane zostały jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych lub w przypadku 3 prac jako badania skrzyżowane (*cross-over*). Włączone badania charakteryzowały się wysoką jakością w zdecydowanej większości aspektów. W większości przypadków randomizacja była prawidłowa, a tylko w niewielkiej liczbie badań nie podano informacji o sposobie jej przeprowadzenia. Charakterystyki wyjściowe grup pacjentów w poszczególnych badaniach były porównywalne, co wynikało głównie z przeprowadzenia stratyfikacji dla kluczowych czynników rokowniczych. We wszystkich badaniach ukrycie kodu alokacji było niejasne. Pacjenci w poszczególnych grupach otrzymywali różne schematy chemioterapii, jednakże w żadnym z badań nie zastosowano zaślepienia. W większości badań utratę pacjentów z badania raportowano w sposób niejasny, podając medianę liczby cykli w poszczególnych ramionach. [127]

7.2.2.1. Wyniki porównania pośredniego metodą MTC

Porównanie pośrednie metodą MTC w I linii leczenia zaawansowanego i przerzutującego raka jelita grubego przeprowadzono w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji. Do analizy MTC włączono 23 badania RCT, które umożliwiły stworzenie schematu porównania poszczególnych chemioterapii (Rysunek 6). Linia pomiędzy dwoma schematami leczenia obrazuje bezpośrednie porównanie w badaniu randomizowanym, numery z kolei reprezentują liczbę dostępnych badań w obrębie danego porównania.

Rysunek 6.
Schemat porównań bezpośrednich w badaniach włączonych do analizy w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (ORR) i PFS [61]



Schemat FOLFOX został wybrany jako grupa referencyjna dla pozostałych schematów w związku z największą dostępnością badań. W wyniku analizy MTC uzyskano względne wartości odpowiedzi na leczenie oraz czasów wolnych od progresji, które przedstawione zostały w odrębnej tabeli (Tabela 32). [61]

Rezultaty analizy MTC wskazują, że największą korzyść osiągnęli pacjenci stosujący schemat FOLFOX, zarówno pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie, jak i czasu wolnego od progresji (Tabela 32). Ponadto oszacowano, że schemat FOLFOX ma największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym spośród czterech analizowanych schematów stosowanych w I linii terapii mCRC zarówno pod względem PFS jak i odpowiedzi na leczenie (Tabela 32). [61]

Tabela 32.
Wyniki porównania pośredniego MTC schematu FOLFOX z pozostałymi schematami standardowej chemioterapii w I linii leczenia mCRC [61]

Schemat	Odpowiedź na leczenie		PFS	
	OR [95%CI]	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym	HR [95%CI]	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym
FOLFOX (grupa referencyjna)	1	0,63	1	0,66
FOLFIRI	0,74 [0,61; 0,91]	0,00	1,09 [0,94; 1,26]	0,10
XELOX	0,79 [0,63; 0,98]	0,01	1,07 [0,92; 1,25]	0,15
XELIRI	0,80 [0,23; 2,89]	0,36	1,43 [0,82; 2,48]	0,09

OR<1 oznacza przewagę grupy referencyjnej; HR>1 oznacza przewagę grupy referencyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Podsumowanie

Odnaleziono 1 badanie RCT (PRIME), w którym porównano PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 z wyodrębnioną podgrupą pacjentów z genem *KRAS* bez mutacji, należącym do rodziny RAS. FOLFOX-4 jest schematem zalecanym przez wytyczne, refundowanym w Polsce w ramach terapii I linii mCRC. Wykazano, że PMAB dodany do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 okazał się być skuteczny (istotnie statystycznie wydłużył PFS, OS i zwiększył ORR) w grupach pacjentów bez mutacji genu *KRAS*, a także genów RAS (*KRAS* i *NRAS*). U pacjentów ze zmutowaną formą *KRAS* PMAB skrócił PFS oraz OS. [126] Dodanie panitumumabu do schematu FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 powodowało większe ryzyko wystąpienia m.in. działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem związanych ze stosowanym leczeniem, objawów skórnych, biegunki, hipomagnezemii i hipokaliemii. [126] Retrospektywnie przeprowadzono prospektywnie zdefiniowane analizy odnośnie statusu genów *NRAS*, *RAS* ogółem oraz *BRAF*. Jak wspomniano powyżej, najwyższe skuteczne działanie PMAB zaobserwowano w grupie pacjentów bez mutacji

w obrębie genów KRAS i NRAS. [74], co doprowadziło do zmiany zarejestrowanego wskazania terapeutycznego dla tego leku.

Nie odnaleziono badań RCT obejmujących PMAB dodany do innych niż FOLFOX-4 schematów chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią w terapii I linii mCRC.

Kolejnym celem wstępnej analizy klinicznej była ocena skuteczności schematów FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX, które mogą być potencjalnymi komparatorami dla ocenianej interwencji PMAB + FOLFOX. Przeprowadzone w 2011 roku przez agencję NICE porównanie pośrednie metodą MTC wykazało istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX w odniesieniu do ORR, a także numeryczną, aczkolwiek nieosiągającą znamienności statystycznej przewagę FOLFOX nad tymi schematami odnośnie PFS. [61] We wrześniu 2013 roku w ramach prac nad niniejszą analizą odnaleziono 3 nowe badania RCT, które mogłyby być włączone do siatki MTC opracowanej przez NICE. Analiza potencjalnego wpływu nowych badań na poprzednie wyniki i wnioski wykazała, iż MTC można uznać za aktualne i pozwalające na wyciąganie prawidłowych wniosków, przy czym możliwe jest, iż ponowne przeliczenie MTC wykazałoby jeszcze większą przewagę schematu FOLFOX nad FOLFIRI i XELOX, zatem analiza danych z 2011 roku może zostać uznana za analizę aktualną o charakterze konserwatywnym.

8. OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTA

W badaniach III fazy dla leków przeciwnowotworowych jednym z wykorzystywanych punktów końcowych jest przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia terapii do zgonu. Przeżycie całkowite jest obiektywnym i klinicznie istotnym punktem końcowym, aczkolwiek obserwuje się wpływ wcześniejszego leczenia, a także kolejnych linii leczenia, jak również innych czynników niezwiązanych bezpośrednio z chorobą nowotworową na OS. W przypadku tego punktu końcowego okres obserwacji (*follow-up*) musi być odpowiednio długi, co wiąże się z wydłużeniem okresu badania. [132, 133] Wiarygodna i pełna ocena OS wymaga często od 5 do 10 lat obserwacji, a w przypadku schorzeń nowotworowych szczególnie istotne jest skrócenie tego czasu. Z tego względu poszukuje się surogatów OS o mniej udokumentowanym znaczeniu a jednocześnie pozwalających z dużym prawdopodobieństwem określać dłuższe lub lepsze jakościowo przeżycie. [134]

W przypadku OS do potencjalnych zastępczych punktów końcowych należą: przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie (ORR).

W przypadku raka jelita grubego często wykorzystywanym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach jest PFS, definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu. [135, 136] Z tego też względu istotne jest określenie zależności pomiędzy PFS a wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). W tym celu poszukiwano opracowań wtórnych oceniających związek pomiędzy surogatami a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Zidentyfikowano 4 prace, w których dokonano analizy korelacji pomiędzy PFS a OS u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego. We wszystkich opracowaniach wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wydłużeniem PFS a OS (Tabela 36). [136–139]

W pracy Tang 2007 analiza wykazała również istnienie korelacji pomiędzy odpowiedzią na leczenie (ORR) a OS, aczkolwiek współczynnik korelacji był w tym przypadku mniejszy. [139]

Tabela 36.
Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS i ORR jako surogatów

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Buyse 2007 [137]	Analiza korelacji pomiędzy PFS jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego	bd	PFS, OS	13 RCT (4220)	PFS może być stosowany jako surogat dla OS

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Giessen 2013 [136]	Analiza korelacji pomiędzy PFS jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym w I linii leczenia mCRC	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (2000–2012)	PFS, OS	50 RCT (22736)	Istnieje wysoka korelacja pomiędzy PFS a OS
Sidhu 2013 [138]	Analiza korelacji pomiędzy PFS jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym w terapii mCRC	Medline, abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (2000–2011)	PFS, OS, ORR	24 RCT (20438)	Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy PFS a OS
Tang 2007 [139]	Analiza korelacji pomiędzy PFS, TTP i ORR jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym w I linii leczenia mCRC	Medline, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL), abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO i European Cancer Conference (1995–2005)	PFS, TTP, ORR, OS	39 RCT (18668)	W badaniach w populacji pacjentów z mCRC w I linii leczenia wykazano korelację pomiędzy wydłużeniem PFS i OS. PFS może być wykorzystywany jako surogat OS

N – liczba

9. ANALIZA KOSZTÓW

9.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków stosowanych w terapii mCRC określono na podstawie aktualnych wytycznych PTOK 2013 [41] Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 37.

Tabela 37.
Wybrane schematy chemioterapii w leczeniu mCRC (wytyczne PTOK 2013) [41]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1.)	14 dni
	Folinian wapniowy	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1. i 2.)	
FOLFIRI	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1.)	14 dni
	Folinian wapniowy	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1. i 2.)	
CAPOX (XELOX)	Kapcytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1.)	
PMAB+ FOLFOX-4	PMAB	6 mg/kg masy ciała <i>i.v.</i> przez 1 h	14 dni
	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1.)	
	Folinian wapniowy	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1. i 2.)	

9.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych ustalono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od 1 listopada 2013 r. (Tabela 38). [80] Wszystkie składowe ocenianych schematów standardowej chemioterapii dostępne są w ramach katalogu C. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” w szerokim zakresie wskazań, w tym mCRC bez względu na linię leczenia. PMAB dostępny jest w ramach programu lekowego u pacjentów z mCRC w drugiej i kolejnych liniach leczenia. [80, 81]

Tabela 38.
Ceny leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii mCRC [80]

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Oksaliplatyna								
OXALIPLATIN KABI, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	45,79	45,79	45,79	45,79	10,40%	WLR C
OXALIPLATIN KABI, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	91,58	91,58	91,58	91,58	28,07%	WLR C
OXALIPLATIN KABI, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	171,72	171,72	171,72	171,72	15,41%	WLR C
OXALIPLATIN KABI, proszek	50 mg (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	42,93	42,93	42,93	42,93	0,12%	WLR C
OXALIPLATIN KABI, proszek	100 mg (1 fiol.)	bezpłatnie	85,86	85,86	85,86	85,86	0,65%	WLR C
Oksaliplatyna medac, proszek	50 mg (1 fiol.)	bezpłatnie	48,27	48,27	48,27	48,27	0,31%	WLR C
Oksaliplatyna medac, proszek	100 mg (1 fiol.)	bezpłatnie	96,56	96,56	96,54	96,54	0,44%	WLR C
Oksaliplatyna medac, proszek	0,15 g (1 fiol.)	bezpłatnie	144,83	144,83	144,81	144,81	0,22%	WLR C
Oxaliplatin Hospira, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	45,79	45,79	45,79	45,79	0,22%	WLR C
Oxaliplatin Hospira, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	91,58	91,58	91,58	91,58	0,17%	WLR C
Oxaliplatin Hospira	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	171,72	171,72	171,72	171,72	0,47%	WLR C
Oxaliplatin Teva, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	45,79	45,79	45,79	45,79	8,70%	WLR C
Oxaliplatin Teva, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	85,86	85,86	85,86	85,86	18,84%	WLR C
Oxaliplatin Teva, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	160,27	160,27	160,27	160,27	11,88%	WLR C
Oxaliplatin-Ebewe, proszek	50 mg (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	206,06	206,06	48,27	48,27	0,29%	WLR C
Oxaliplatin-Ebewe, proszek	100 mg (1 fiol.)	bezpłatnie	400,68	400,68	96,54	96,54	0,93%	WLR C
Oxaliplatin-Ebewe, proszek	150 mg (1 fiol.)	bezpłatnie	572,4	572,4	144,81	144,81	1,27%	WLR C
Oxaliplatinum Accord, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	46,36	46,36	46,36	46,36	0,23%	WLR C
Oxaliplatinum Accord, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	85,86	85,86	85,86	85,86	0,59%	WLR C
Oxaliplatinum Accord, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	163,71	163,71	163,71	163,71	0,79%	WLR C

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Folinian wapniowy								
Calcium folinate Actavis, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	29,53	29,53	19,23	19,23	0,51%	WLR C
Calcium folinate Actavis, roztwór	10 mg/ml (5 fiolek 10 ml)	bezpłatnie	147,68	29,54	96,16	29,54	0,67%	WLR C
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór	0,01 g/ml (1 fiol. 35 ml)	bezpłatnie	51,75	51,75	51,75	51,75	4,39%	WLR C
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór	0,01 g/ml (1 fiol. 60 ml)	bezpłatnie	76,36	76,36	76,36	76,36	3,67%	WLR C
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór^a	100 mg (5 amp. 10 ml)	bezpłatnie	86,43	17,29	86,43	17,29	0,21%	WLR C
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór^a	200 mg (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	34,57	34,57	34,57	34,57	0,09%	WLR C
Calciumfolinat-Ebewe^a	15 mg (20 kaps.)	bezpłatnie	22,9	1,15	22,9	1,15	0,00%	WLR C
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór	0,01 g/ml 1 fiol. 100 ml	bezpłatnie	107,7	107,7	107,7	107,7	4,30%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, proszek^a	10 mg (10 fiol.)	bezpłatnie	73,27	7,33	19,23	1,92	0,49%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, proszek	25 mg (10 fiol.)	bezpłatnie	82,43	8,24	48,08	4,81	2,48%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	22,32	22,32	19,23	19,23	15,87%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	38,92	38,92	38,46	38,46	19,57%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór^a	10 mg/ml (1 fiol. 50 ml)	bezpłatnie	96,16	96,16	96,16	96,16	41,93%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 100 ml)	bezpłatnie	172,86	172,86	172,86	172,86	5,81%	WLR C
Fluorouracyl								
5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. a 100 ml)	bezpłatnie	76,7	76,7	76,7	76,7	1,43%	WLR C
5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór	1000 mg (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	15,44	15,44	15,44	15,44	1,97%	WLR C
5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór	250 mg (5 amp. 5 ml)	bezpłatnie	19,3	3,86	19,3	3,86	0,07%	WLR C
Fluorouracil 1000 medac, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	15,44	15,44	15,44	15,44	7,60%	WLR C
Fluorouracil 500 medac, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	8,01	8,01	7,72	7,72	1,27%	WLR C
Fluorouracil 5000 medac, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 100 ml)	bezpłatnie	77,22	77,22	77,22	77,22	86,22%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	3,74	3,74	3,74	3,74	0,01%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	7,78	7,78	7,72	7,72	0,14%	WLR C

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	15	15	15	15	0,23%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 100 ml)	bezpłatnie	74,47	74,47	74,47	74,47	1,07%	WLR C
Kapecytabina								
Xeloda	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	283,86	4,73	283,86	4,73	5,33%	WLR C
Xeloda	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	1882,91	15,69	1882,91	15,69	94,67%	WLR C
Irynotekan								
Campto, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml propyl.)	bezpłatnie	2083,92	2083,92	2083,92	2083,92	5,13%	WLR C
Campto, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml propyl.)	bezpłatnie	251,63	251,63	251,63	251,63	3,54%	WLR C
Campto, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml propyl.)	bezpłatnie	690,08	690,08	690,08	690,08	11,98%	WLR C
Irinotecan Accord, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	21,67	21,67	21,67	21,67	0,20%	WLR C
Irinotecan Accord, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	50,02	50,02	50,02	50,02	0,57%	WLR C
Irinotecan Hospira, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	36,63	36,63	36,63	36,63	0,30%	WLR C
Irinotecan Hospira, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	68,69	68,69	68,69	68,69	0,64%	WLR C
Irinotecan Kabi, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	22,32	22,32	22,32	22,32	5,76%	WLR C
Irinotecan Kabi, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	51,52	51,52	51,52	51,52	30,17%	WLR C
Irinotecan Kabi, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	154,55	154,55	154,55	154,55	30,03%	WLR C
Irinotecan Kabi, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 25 ml)	bezpłatnie	263,3	263,3	263,3	263,3	1,39%	WLR C
Irinotecan medac, koncentrat	20 mg/ml 1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	40,07	40,07	40,07	40,07	1,49%	WLR C
Irinotecan medac, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	80,14	80,14	80,14	80,14	6,28%	WLR C
Irinotecan medac, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	200,34	200,34	200,34	200,34	2,03%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	40 mg (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	38,35	38,35	38,35	38,35	0,14%	WLR C

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	100 mg (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	85,86	85,86	85,86	85,86	0,33%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	150 mg (1 fiol. 7,5 ml)	bezpłatnie	137,38	137,38	137,38	137,38	0,00%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	300 mg (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	269,03	269,03	269,03	269,03	0,04%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	500 mg (1 fiol. 25 ml)	bezpłatnie	452,2	452,2	452,2	452,2	0,01%	WLR C

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Część C – leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;

Część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego.

a) Leki znajdują się też w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (WLR A1).

b) Udział poszczególnych preparatów w sprzedaży danej substancji czynnej wyznaczony na podstawie sprzedaży DDD w okresie od lipca 2012 roku do lipca 2013 roku. [140]

9.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Przy wyznaczaniu orientacyjnych kosztów leczenia mCRC w I linii za pomocą poszczególnych opcji terapeutycznych w pierwszej kolejności rozważano koszty produktów leczniczych refundowanych. Według informacji znajdujących się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 listopada 2013 roku, wszystkie spośród produktów leczniczych figurujących w poszczególnych schematach leczenia są objęte całkowitą refundacją NFZ. [80]

Spośród rozważanych schematów chemioterapii FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl oraz na 12 tygodni (Tabela 39). Leczenie CAPOX (XELOX) jest najdroższe. [80]

Tabela 39. Szacunkowe koszty jednego cyklu terapii dla schematów chemioterapii stosowanych w I linii mCRC^a [80]

Nazwa schematu	Lek	Droga podania	Dawka	Cykl [dni]	Trwanie terapii [dni]	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl [zł]	Całkowity koszt leków na 1 cykl [zł]	Całkowity koszt leków na 12 tygodni [zł]
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	i. v.	85 mg/m ²	14	1	1	129,78	309,92	1 859,51
	Folinian wapniowy	i. v.	200 mg/m ²		2	1	126,73		
	Fluorouracyl	i. v.	400 mg/m ²		2	1	21,36		
	Fluorouracyl	i. v.	600 mg/m ²		2	1	32,04		

Nazwa schematu	Lek	Droga podania	Dawka	Cykl [dni]	Trwanie terapii [dni]	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl [zł]	Całkowity koszt leków na 1 cykl [zł]	Całkowity koszt leków na 12 tygodni [zł]
FOLFIRI	Irynotekan	i. v.	180 mg/m ²	14	1	1	174,21	354,35	2 126,09
	Folinian wapniowy	i. v.	200 mg/m ²		2	1	126,73		
	Fluorouracyl	i. v.	400 mg/m ²		2	1	21,36		
	Fluorouracyl	i. v.	600 mg/m ²		2	1	32,04		
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina	p.o.	925 mg/m ²	21	14	2	1 406,50	1 604,99	6 419,95
	Oksaliplatyna	i. v.	130 mg/m ²		1	1	198,48		

a) Na potrzeby obliczeń przyjęta wartość masy ciała pacjenta wynosiła 70 kg, natomiast przyjęta powierzchnia ciała wynosiła 1,73 m².

10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez PMAB (dodany do schematu FOLFOX). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [141]

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [141]

Autorzy wszystkich odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu mCRC w I linii jednomyślnie wskazują, że wybór opcji leczenia w przerzutowym raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stanu zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta, celu leczenia, jak również możliwości podjęcia leczenia operacyjnego. W uwzględnionych wytycznych postępowania klinicznego (w tym w polskich zaleceniach) w I linii leczenia mCRC najczęściej zalecane są schematy chemioterapii standardowej (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), jak również te z wykorzystaniem terapii celowanej molekularnie (PMAB, BEV, CET). Schemat FOLFOXIRI nie jest ujęty przez polskie wytyczne¹⁰, a zalecające go dwie organizacje zagraniczne oznaczyły rekomendacje dla tego schematu jako słabsze niż dla innych zalecanych schematów. Monoterapia kapecytabiną oraz schemat FU/LV zalecane są pacjentom w gorszym stanie sprawności oraz tym, u których stwierdzono nietolerancję irynotekanu bądź oksaliplatin, co oznacza że nie stanowią one komparatorów dla PMAB, który musi być stosowany w terapii dodanej do schematu FOLFOX (opartego na oksaliplatinie). W wytycznych pojawiają się również schematy zawierające nowe substancje czynne, jak PMAB, CET, tegafur i uracyl, raltitreksed oraz S1. Z kolei schemat XELIRI zalecany jest przez ESMO 2012, podczas gdy wytyczne polskie, a także NCCN 2013 nie zalecają jego stosowania, ze względu na złą tolerancję łącznego stosowania kapecytabiny i irynotekanu. W trzech dokumentach, w których omawiano schemat IFL, nie zalecano jego stosowania ze względu na niską skuteczność tej terapii.

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest w Polsce dostępny bezpłatnie w ≥III linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [80, 81] W ramach tego samego programu lekowego w tym samym wskazaniu refundowany jest CET, natomiast BEV jest refundowany w II linii leczenia mCRC w skojarzeniu z chemioterapią. [80, 81] Żaden z tych trzech preparatów nie jest obecnie refundowany w I linii mCRC. [80] Natomiast wszystkie substancje

¹⁰ Polskie wytyczne w I linii mCRC zalecają stosowanie CTH opartej na oksaliplatinie lub irynotekanie, a schemat FOLFOXIRI zawiera obie te substancje. [41]

wchodzące w skład schematów chemioterapii standardowej (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX/CAPOX, FOLFOXIRI, IFL, FU/LV oraz XELIRI) są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Ponadto, znajdują się one na wykazie leków refundowanych, a zatem schematy te można uznać za finansowane ze środków publicznych i dostępne dla pacjentów w warunkach polskich. Tegafur, uracyl, raltitruksed oraz S1 (składowa schematu IRIS) nie są obecnie refundowane w Polsce. [80]

Spośród zidentyfikowanych możliwych schematów leczenia pacjentów z mCRC, na podstawie wstępnej analizy wytycznych oraz statusu rejestracyjnego i refundacyjnego (Rozdz. 3.2.2.4 Tabela 14, Rozdz. 4 Tabela 16), wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX, które poddano dalszym analizom:

- schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna),
- schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl),
- schemat XELOX (CAPOX – kapecytabina, oksaliplatyna).

Pozostałe schematy lub leki w monoterapii nie były dalej analizowane ze względu na słabsze rekomendacje (np. FOLFOXIRI, FU/LV), brak zaleceń lub zalecenia negatywne (np. XELIRI, IFL) bądź brak refundacji w Polsce (np. BEV, CET, tegafur, uracyl, raltitruksed oraz S1).

Przeprowadzone przez NICE w 2011 porównanie pośrednie metodą MTC wykazało istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, przy nieistotnej statystycznie tendencji na korzyść FOLFOX odnośnie do PFS.

Spośród rozważanych trzech schematów chemioterapii, FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl (313,47 zł), natomiast koszty stosowania pozostałych schematów są wyższe i wynoszą 354,35 zł w przypadku FOLFIRI oraz 1604,99 zł w przypadku stosowania schematu CAPOX.

Wydaje się być możliwym, że w warunkach polskich dość często stosowanie schematu FOLFIRI oraz XELOX w I linii terapii mCRC. Nie odnaleziono informacji na temat częstości stosowania ocenianych schematów chemioterapii w leczeniu mCRC, jednak konstrukcja obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” dla terapii bewacuzymabem wymaga, by pacjenci nie stosowali wcześniej leczenia opartego na m.in. oksaliplatynie, która jest składową schematu FOLFOX. Możliwe jest zatem, że pacjenci w I linii leczenia mCRC otrzymują schematy leczenia nieoparte o oksaliplatynę, tak, by w ewentualnej kolejnej linii leczenia mogli być zakwalifikowani do obowiązującego programu lekowego dla zaawansowanego raka jelita grubego. [80, 81]

W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorem dla PMAB + FOLFOX jest schemat FOLFOX, gdyż stanowi on opcję dopuszczoną do obrotu na terenie Polski, refundowaną w omawianym wskazaniu (I linia leczenia mCRC), zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, a ponadto cechuje się wyższą skutecznością oraz niższym kosztem niż inne rozważane opcje terapeutyczne (Rysunek 8).

Rysunek 8.
Analiza potencjalnych komparatorów dla PMAB + FOLFOX

Kryterium	FOLFOX	FOLFIRI	XELOX (CAPOX)
Zalecany przez wytyczne	TAK	TAK	TAK
Refundowany	TAK	TAK	TAK
Skuteczność*	Najskuteczniejszy	Przewaga FOLFOX	Przewaga FOLFOX
Koszty/cykl	Najniższe	Wyższe niż FOLFOX, niższe niż XELOX	Najwyższe
Komparator dla PMAB+FOLFOX?	TAK	NIE	NIE

* analiza skuteczności względem innych schematów chemioterapii (FOLFOX vs FOLFIRI vs XELOX (CAPOX)).

11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

11.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia).

11.2. Interwencja

Panitumumab w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg mc raz na dwa tygodnie).

11.3. Komparator/y

Schemat FOLFOX (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna).

11.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące aspekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość resekcji (całkowitej, częściowej),
- jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS),
- zdarzenia niepożądane.

12. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

12.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych, strony z raportami z badań producentów leków oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [141]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu (PMAB) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, oraz porównanie go ze wskazanym komparatorem.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie schematu PMAB + FOLFOX-4 ze schematem FOLFOX-4 w I linii terapii mCRC u pacjentów z genami KRAS bez mutacji na podstawie 1 badania RCT (PRIME, Aneks, Rozdz. 16.1). Wskazanie rejestracyjne PMAB obejmuje węższą populację – pacjentów bez mutacji w obrębie genów RAS (typ dziki genów KRAS oraz NRAS). Jednakże, w ramach badania PRIME, przeprowadzono także dodatkowe retrospektywne analizy odnośnie do statusu genów NRAS, RAS ogółem oraz BRAF, które zostaną przedstawione w analizie klinicznej. [74]

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki badań z randomizacją spełniające kryteria włączenia do analizy. Analiza bezpieczeństwa zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA, URPL oraz strony internetowej producenta leku (Amgen). Poszukiwane będą także dane dotyczące efektywności rzeczywistej w I linii leczenia mCRC, pochodzące z badań nieinterwencyjnych.

12.2. Analiza ekonomiczna

Ocena opłacalności stosowania PMAB w I linii terapii mCRC zostanie opracowana na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. Ze względu na różnice w efektywności względem komparatorów analiza ekonomiczna będzie miała charakter analizy kosztów-użyteczności.

Analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym, co będzie się wiązało z koniecznością ekstrapolacji wyników poza horyzont badań klinicznych. Wyniki powinny zostać wyznaczone na podstawie odpowiednio zaprojektowanego modelu symulacyjnego uwzględniającego m.in. dane o przeżyciu oraz czasie do progresji choroby.

Przy ocenie opłacalności należy wziąć pod uwagę proponowane warunki finansowania PMAB, w szczególności kryteria określone w projektowanym programie lekowym.

Podstawowe wyniki analizy powinny obejmować całkowite koszty, lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wnioskowanie o opłacalności powinno zostać przeprowadzone poprzez odniesienie ICUR do obowiązującego progu opłacalności.

Analiza powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów.

12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiać będzie prognozowane koszty refundacji PMAB w przypadku podjęcia decyzji o jego finansowaniu w terapii I linii mCRC. Prognozy zużycia leku powinny zostać przeprowadzone w zgodzie z projektem programu lekowego, w szczególności konieczne jest uwzględnienie szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z programu przy szacowaniu liczebności populacji docelowej.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Powinna przedstawiać aktualne wydatki na leczenie pacjentów z populacji docelowej (scenariusz istniejący) i odnosić je do prognozowanych wydatków w przypadku refundacji PMAB w rozważanym wskazaniu (scenariusz nowy). W szczególności należy wyróżnić koszty ponoszone w ramach budżetu na refundację.

12.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy		Szczegóły
	Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia)
	Interwencja	Panitumumab w dawce 6 mg/kg mc raz na dwa tygodnie) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX
	Komparatory	Schemat FOLFOX
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, • odpowiedź na leczenie, • częstość resekcji (całkowitej, częściowej), • jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS), • zdarzenia niepożądane.

Obszar analizy		Szczegóły
	Analiza bezpieczeństwa	Toksyczność/bezpieczeństwo terapii
	Analiza ekonomiczna	QALY, koszty, ICER
	Analiza kliniczna	Zgodny z okresem obserwacji w badaniach klinicznych
Horyzont czasowy	Analiza ekonomiczna	dożywotni
	Analiza wpływu na budżet	3 lata: 2014–2016

13. BIBLIOGRAFIA

1. Mirczak A, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, i in. Porównanie jakości życia pacjentów w wieku co najmniej 65 lat oraz grupy chorych poniżej 64. roku życia po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(1):28–37.
2. Europacolon Polska. Rak jelita grubego. <http://www.europacolon.pl/?rak-jelita-grubego,3> (28.8.2013).
3. Nowacki M. Rak jelita grubego. http://www.puo.pl/pdf/rak_jelita_grubego.pdf.
4. AOTM. Rekomendacja nr 58/2011 Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-73-2011-panitumumab/R_58_2011_Panitumomab.pdf.
5. Light Sciences Oncology. Metastatic Colorectal Cancer (MCRC). <http://www.lsoncology.com/mcrc> (4.9.2013).
6. Przychodnia Internetowa PRZYCHODNIA.PL Leczenie raka jelita grubego - Pokonać raka -. <http://www.przychodnia.pl/rbt/index41.php3?d=6&t=41&p1=3> (5.9.2013).
7. GLOBOCAN 2008. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Summary. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>.
8. Potemski P. Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; 6(6):283–289.
9. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://epid.coi.waw.pl/krn>.
10. Tuchowska P, Worach-Kardias H, Marcinkowski J. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2013; 94(2):166–171.
11. Wysoki W, Stasik Z, Mituś J, i in. „Glasgow Prognostic Score” w ocenie rokowania chorych na raka jelita grubego. *Diagnostyka laboratoryjna*. 2010; 46:63–69.
12. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku.
13. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2012. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/statystyka/Raport_stanu_zdrowia_2012.pdf.
14. Thames Cancer Registry. Cancer in South East England 2011. http://www.thames-cancer-reg.org.uk/informat/pubs/2011_tcr_report.pdf.
15. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic. <http://www.svod.cz/?sec=aktuality&lang=en>.
16. Cancer incidence in the Slovak Republic 2007. http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007.pdf.
17. National Cancer Registry Ireland. Colorectal Cancer Incidence. <http://www.ncri.ie/sites/ncri/files/pubs/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf>.
18. Onkoloski institut Ljubljana, reister raka RS. Cancer in Slovenia 2009. http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2009.pdf.
19. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine No 14. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_14/PDF_E/23-24-ob.pdf.
20. Hellinger MD, Santiago CA. Reoperation for Recurrent Colorectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2006; 19(4):228–236.
21. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, i in. Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012; 14(10):e668–678.
22. Golan T, Urban D, Berger R, i in. Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. *Cancer*. 2013; 119(16):3084–3091.
23. Hackl C, Gerken M, Loss M, i in. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(11):1475–1481.
24. Mity E, Guiu B, Coscunea S, i in. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010; 59(10):1383–1388.

25. Paluszkiwicz P, Wallner G, Bury P, i in. Rak jelita grubego w klinicznych oddziałach chirurgicznych województwa lubelskiego - cechy kliniczne i patologiczne na podstawie danych lubelskiego rejestru raków jelita grubego. *Wiadomości lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2005; 58(1-2):36–40.
26. Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, i in. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2010; 97(11):1704–1709.
27. Tan KK, Lopes G de L Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009; 13(4):642–648.
28. Krzakowski M (Red. . Wytyczne PUO. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. Gdańsk 2011.
29. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. 2010.
30. Kopczyński P, Krawczyński M. Rola onkogenów i genów supresji nowotworów w onkogenezie. 2012; 81(6):679–681.
31. Fernandez-Medarde A, Santos E. Ras in Cancer and Developmental Diseases. *Genes & Cancer*. 2011; 2(3):344–358.
32. Gil J, Stembalska A, Łączmańska I, i in. Sporadic colorectal cancer – factors modulating individual susceptibility to cancer. *Współczesna Onkologia*. 2010; 3:123–128.
33. Śliwczyński A, Tkacz A, Kowalski A. Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2011; 61(3):252–261.
34. Onkonet.pl Rak okrężnicy, opracowanie dla lekarzy. http://www.onkonet.pl/dl_npp_rakokreznicy.html.
35. Łacko A, Ekiert M, Soter K. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; 7(4):224–229.
36. EMA. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dotyczące leku Vectibix. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000741/WC500047704.pdf.
37. Klinika Onkologii CM UJ. Molekularne podstawy onkologii. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDYQFjAC&url=http%3A%2F%2Fonkologia.cm-uj.krakow.pl%2Findex.php%2Fkolo-naukowe.html%3Ffile%3Dtl_files%2Fonkologia%2Fstudent%2Fkolo_naukowe%2Fwyklad%25201%2520F-AKULTET.pdf&ei=kLtOUtCnEoqs4ATdr4GIAQ&usq=AFQjCNF1DPRljBktPmPms8Pq1AL-347g&bvm=bv.53537100,d.bGE.
38. American Joint Committee Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging. <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/colon12x15.pdf>.
39. National Cancer Intelligence Network. Colorectal Cancer Survival by Stage. NCIN Data Briefing. http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/colorectal_cancer_survival_by_stage.
40. Stomia.info. Rak jelita grubego. <http://www.stomia.info.pl/cancer.html>.
41. Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha. Wytyczne PUO. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. 2013.
42. Twój portal o zdrowiu Przerzuty nowotworowe w płucach -. <http://www.prozdrowie.pl/Artykuly/Zdrowie-A-Z/Rak-pluc/Przerzuty-nowotworowe-w-plucach> (11.9.2013).
43. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Podstawowe definicje. http://ptok.pl/dla_pacjentow/wazne_informacje/informacje_ogolne.
44. McLeod HL, McKay JA, Collie-Duguid ES, i in. Therapeutic opportunities from tumour biology in metastatic colon cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2000; 36(13 Spec No):1706–1712.
45. Nawrocki G, Nowacki MP. Surgical treatment of metastases to the liver. *Nowa Medycyna*. 1999; 4:32–37.
46. Streb J. Rak jelita grubego (2008).
47. Alberts SR, Wagman LD. Chemotherapy for Colorectal Cancer Liver Metastases. *The Oncologist*. 2008; 13(10):1063–1073.
48. Kosakowska EA. Zaawansowany rak jelita grubego - opis przypadku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 4(6):223–227.
49. Krzakowski M. Postępy w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2005; 1(1):27–39.
50. Baza nowotworów. Onkologia onlineRak jelita grubego. http://onkologia-online.pl/cancer/show/47,rak_jelita_grubego/47 (4.9.2013).
51. Johns Hopkins Medicine. Treatment of Colorectal Cancer. http://www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=8F2F1D97-3B58-4B86-B430-EC453CA04222 (3.9.2013).

52. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, i in. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2012; 14(2):e31–e47.
53. Ochenduszek S. Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego: FOLFOX czy XELOX? *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 4(1):8–14.
54. De Gramont A. The evolving role of oxaliplatin in the management of colorectal cancer. *Colorectal Disease*.
55. Waddell JA, PharmD, BCOP, i in. Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX 6 and 7) Regimens for Colorectal Cancer. *Hospital Pharmacy*. 2005; 40(8):662–670.
56. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, i in. Metastatic Colon Cancer, Version 3.2013 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013; 11(2):141–152.
57. De Gramont A, Tournigand C, Louvet C, i in. [Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (folfox) in pretreated patients with metastatic advanced cancer. The GERCOD]. *La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne*. 1997; 18(10):769–775.
58. Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). National Working Group on Gastrointestinal Cancers. Rectal cancer. v. 2.0. http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=615.
59. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, i in. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012; 23(10):2479–2516.
60. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. v. 4.2013. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/rectal.pdf>.
61. NICE. Wytyczne NICE. Colorectal cancer (CG131). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf> (27.8.2013).
62. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Wytyczne SIGN. Diagnosis and management of colorectal cancer. SIGN publication no. 126. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>.
63. Uncu D, Aksoy S, Çetin B, i in. Results of Adjuvant FOLFOX Regimens in Stage III Colorectal Cancer Patients: Retrospective Analysis of 667 Patients. *Oncology*. 2013; 84(4):240–245.
64. Jeon H-J, Woo J-H, Lee H-Y, i in. Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*. 2011; 27(3):140–146.
65. Shimizu T, Satoh T, Tamura K, i in. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. *International journal of clinical oncology*. 2007; 12(3):218–223.
66. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe nowotworów 2008. http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf.
67. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 3(6):286–297.
68. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli. Chemioterapia, Immunoterapia i Terapia Celowana 2011. http://cozl.eu/cozl_media/Poradniki/chemioterapia_immunoterapia_i_terapia%20celowana.pdf.
69. Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K. [Anti-EGFR antibody therapy for colorectal cancer]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 2012; 70(12):2152–2158.
70. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, i in. Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010; 16(7):2205–2213.
71. ChPL Erbitux. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
72. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, i in. The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009; 106(12):202–206.
73. Wyrwicz L, Nowecki Z. Panitumumab i hamowanie sygnalizacji osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2010; 6(6):290–300.
74. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, i in. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(11):1023–1034.
75. Gemmete JJ, Mukherji SK. Panitumumab (Vectibix). *American Journal of Neuroradiology*. 32:1002–1003.
76. NICE. Colorectal cancer (metastatic) - bevacizumab (TA212). <http://www.nice.org.uk/> (27.8.2013).
77. NICE. Colorectal cancer (first line) - cetuximab (TA176). <http://www.nice.org.uk/ta176> (27.8.2013).
78. NICE. Colorectal cancer (metastatic) - bevacizumab and cetuximab (TA118). <http://www.nice.org.uk/> (27.8.2013).
79. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. v. 3.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

80. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 listopada 2013. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf.
81. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C-18 - C-20). Załącznik B4. <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2013.06.24/b/b.4.pdf>.
82. EMA: ChPL Vectibix (Panitumumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
83. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf.
84. ChPL Avastin (Bewacyzumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
85. ChPL 5-fluorouracil-Ebewe. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-12-20_5-fluoracil-ebewe_smpc.pdf.
86. ChPL Leucovorin. http://leki.urpl.gov.pl/files/Leucovorin_Ca_TEVA_10_20.pdf.
87. ChPL Campto. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-02-04_campto_chpl_ver_2_final.pdf.
88. ChPL Irinotecan Accord. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-07-13_Irinotecan_SPC_clean.pdf.
89. ChPL Eloxatin. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-01-25_Eloxatin_ChPL_05.2011.pdf.
90. ChPL Xeloda (kapecytabina). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
91. ChPL UFT. <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1330,uft.html#ind>.
92. ChPL Tomudex. <http://www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.aspx?documentid=2307>.
93. ChPL Teysuno. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf.
94. AOTM. Rekomendacja nr 59/2011 Prezesa AOTM w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach programu zdrowotnego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-72-2011-cetuksymab/R_59_2011_Cetuksymab.pdf.
95. AOTM. Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R_57_2011_Avastin.pdf.
96. Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja SMC w sprawie finansowania leku panitumumab (769/12). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_for_web_site.pdf.
97. NICE. Colorectal cancer (metastatic) - panitumumab: guidance (TA240). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13633/57530/57530.pdf> (29.8.2013).
98. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania leku panitumumab. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/panitumumab-psd-03-2013.pdf>.
99. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku panitumumab. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/vectibix_ct_12430.pdf.
100. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania fluorouracylu. Australian Government Department of Health and Ageing <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-07/positive-recommendations> (29.8.2013).
101. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania folinianu wapnia. Australian Government Department of Health and Ageing <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations> (29.8.2013).
102. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania folinianu wapnia. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FC9563ADFD83025BCA2578770012FF01\\$File/PBAC%20Outcomes%20March%202011%20Web%20Posting%20-%20Positive%20recommendations.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FC9563ADFD83025BCA2578770012FF01$File/PBAC%20Outcomes%20March%202011%20Web%20Posting%20-%20Positive%20recommendations.pdf).
103. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania folinianu wapnia. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032554.pdf>.

104. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania leku irynotekan. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/\\$File/positive_jul04.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/$File/positive_jul04.pdf).
105. NICE. Colorectal cancer - capecitabine and tegafur uracil: guidance (TA61). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11498/32624/32624.pdf> (29.8.2013).
106. Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja SMC w sprawie finansowania leku kapecytabina (Xeloda) (507/08). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/capecitabine__Xeloda__FINAL_September_2008..doc_for_website.pdf.
107. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/xeloda_-_ct7916.pdf.
108. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/xeloda_-_ct-6576.pdf.
109. HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031794.pdf>.
110. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania leku kapecytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną (schemat XELOX). [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2D77ED0DDCEC64A3CA25762300074A66/\\$File/pbac-psd-capecitabine-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2D77ED0DDCEC64A3CA25762300074A66/$File/pbac-psd-capecitabine-nov08.pdf).
111. NICE. Colorectal cancer (advanced) - irinotecan, oxaliplatin & raltitrexed (TA33). Guidance/Technology Appraisals, <http://www.nice.org.uk/> (29.8.2013).
112. NICE. Colorectal cancer (advanced) - irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed (TA93). Guidance/Technology Appraisals, <http://www.nice.org.uk/> (29.8.2013).
113. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania leku oksaliplatyna w skojarzeniu z kapecytabiną. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C1A14FEA7C033D12CA257520007DD8B9/\\$File/PBAC%20Outcomes%20November%202008%20Web%20postings%20positive%20recommendations.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C1A14FEA7C033D12CA257520007DD8B9/$File/PBAC%20Outcomes%20November%202008%20Web%20postings%20positive%20recommendations.pdf).
114. URPiL ChPL Vectibix (Panitumumab). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2848/original/Vectibix_ChPL_2011_11_10.pdf?1323275857.
115. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC02.
116. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu. Chemioterapia przeciwnowotworowa. <http://m.umed.wroc.pl/sites/default/files/struktura/farmacja/farmakologia/Chemioterapia%20przeciwnowotworowa.PDF>.
117. ChPL Leucovorin Pfizer. http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/267 (10.9.2013).
118. ChPL Calciumfolinate-Ebewe. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-16_calciumfolinat-ebewe_ch.pdf.
119. ChPL Oxaliplatin Merck. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-06_oxaliplatin_merck_spc.pdf.
120. ChPL Oxaliplatin Strides. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-05-21_spc_pl,oxaliplatin_strides,_kor._1.pdf.
121. Amuamuta A, Seifu D. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Biotherapy: A Systematic Review. *Academic Journal of Cancer Research*. 2013; 6(1):21–28.
122. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011; 28 Suppl 1:S310–317.
123. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, i in. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer*. 2012; 118(6):1523–1532.
124. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, i in. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(7):823–833.
125. Zhou S, Huang Y, Wei Y, i in. No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(11):
126. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):4697–4705.

127. Wytyczne NICE. Colorectal cancer (CG131) - Evidence review. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/57047/57047.pdf>.
128. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, i in. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2011; 12(11):1032–1044.
129. Kornmann M, Hebart H, Danenberg K, i in. Response prediction in metastasised colorectal cancer using intratumoural thymidylate synthase: Results of a randomised multicentre trial. *European Journal of Cancer*. 2012; 48(10):1443–1451.
130. Masi G, Vasile E, Loupakis F, i in. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(1):21–30.
131. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, i in. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(13):1670–1676.
132. Saad ED, Katz A, Hoff PM, i in. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21(1):7–12.
133. Gill S, Berry S, Biagi J, i in. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2011; 18 Suppl 2:S5–S10.
134. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(7):1404–1411.
135. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Statistical methods in medical research*. 2008; 17(5):515–518.
136. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, i in. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013; 19(1):225–235.
137. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, i in. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(33):5218–5224.
138. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013; 19(5):969–976.
139. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, i in. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(29):4562–4568.
140. IKAR pro. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. <http://www.ikarpro.pl/>.
141. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
142. Bennett L, Zhao Z, Barber B, i in. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *British journal of cancer*. 2011; 105(10):1495–1502.
143. Bennett L, Zhao Z, Barber B, i in. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. Abstract. *Journal of Clinical Oncology*. 29(15 suppl e19500):
144. Burkes R, Siena S, Cassidy J, i in. 6095 POSTER Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Panitumumab (Pmab) With FOLFOX4 Vs FOLFOX4 Alone as 1st-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) – the Role of Hypomagnesemia (Hypomag) on Efficacy. *European Journal of Cancer*. 2011; 47:S420.
145. Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, i in. Overall Survival (OS) Analysis From PRIME: Randomized Phase 3 Study of Panitumumab (pmab) With FOLFOX4 for 1st-line Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ASCO; 2013.
146. Douillard J, Siena S, Tabernero J, i in. Final skin toxicity (ST) and patient-reported outcomes (PRO) results from PRIME: A randomized phase III study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX4 (CT) for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(4 Suppl 531):531.
147. Douillard J-Y. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). 2011; ASCO Annual Meeting. .

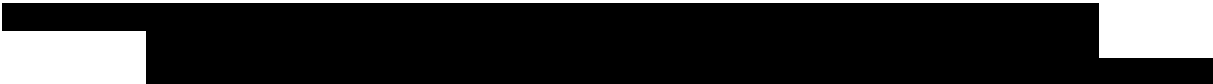
148. Douillard J, Siena S, Cassidy J, i in. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl; abstr 3510[^])(suppl; abstr 3510[^]):
149. Douillard J, Cassidy J, Rivera F, i in. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15 suppl3528):3528.
150. Douillard J, Siena S, Tabernero J, i in. Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment (Tx) for metastatic colorectal cancer (MCRC): PRIME TRIAL. *Annals of Oncology*. 2010; 21(6S):
151. Douillard J, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Abstract. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1359-6349/PIIS1359634909720397.pdf>.
152. Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, i in. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF Mutations in the Phase 3 PRIME Study of Panitumumab (pmab) + FOLFOX vs FOLFOX as 1st-Line Treatment (tx) for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *ASCO*; 2013.
153. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, i in. Mutant (MT) KRAS codon 12 and 13 alleles in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab (pmab). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2012; 30(15):3581.
154. S. Siena JYD. 6143 POSTER Study 20050203/PRIME – Effect of Post-Progression Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy in Patients With Wild-Type (WT) KRas Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *European Journal of Cancer - EUR J CANCER*. 2011; 47:
155. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, i in. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl; abstr 3567[^])(suppl; abstr 3567[^]):
156. Siena S, Douillard J, Tabernero J, i in. PRIME STUDY: A RANDOMISED PHASE 3 STUDY OF PANITUMUMAB WITH FOLFOX4 VERSUS FOLFOX4 ALONE AS FIRST-LINE TREATMENT FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER (mCRC). *Annals of Oncology*. 2010; 21(Sup 1):
157. Siena S, Tabernero JM, Burkes RL, i in. Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab (pmab) with FOLFOX compared with FOLFOX alone in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety data. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(15 suppl 4034):4034.
158. Wang J, Zhao Z, Barber B, i in. Quality-adjusted survival in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (MCRC) receiving first-line therapy with panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX alone.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w 2010 roku w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów [9]	8
Tabela 2.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie rejestrów europejskich	10
Tabela 3.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie badań epidemiologicznych	11
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 roku) [38]	13
Tabela 5.	Ocena zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg różnych systemów klasyfikacji [38]	14
Tabela 6.	Najczęstsze objawy raka jelita grubego [41]	15
Tabela 7.	Umieszczenie i częstość przerzutów u chorych na raka jelita grubego [47, 48]	16
Tabela 8.	Przedstawione przez polskie wytyczne (PTOK 2013), przykładowe schematy chemioterapii wraz z dawkowaniem, stosowane w leczeniu mCRC [41]	19
Tabela 9.	Wybrane schematy FOLFOX w leczeniu mCRC	20
Tabela 10.	Zalecenia dotyczące stosowania wariantów schematu FOLFOX w I linii mCRC	20
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC	24
Tabela 12.	Schematy chemioterapii oraz leki w monoterapii zalecane przez wytyczne leczenia I linii mCRC	25
Tabela 13.	Zalecane terapie w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami w zależności od zaawansowania choroby [59]	29
Tabela 14.	Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC	32
Tabela 15.	Status rejestracyjny i refundacyjny leków zalecanych przez wytyczne do stosowania w leczeniu I linii mCRC	34
Tabela 16.	Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC oraz uzasadnienie wyboru potencjalnych komparatorów	36
Tabela 17.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia mCRC	38
Tabela 18.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [82]	41
Tabela 19.	Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]	41
Tabela 20.	Preparaty fluorouracylu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]	44
Tabela 21.	Przykładowe schematy leczenia stosowane u dorosłych pacjentów	45
Tabela 22.	Preparaty folinianu wapnia (leukoworyny) dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]	46
Tabela 23.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w monoterapii lub terapii skojarzonej [87]	47
Tabela 24.	Preparaty irynotekanu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]	48
Tabela 25.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii lub w terapii skojarzonej [90]	50
Tabela 26.	Preparaty kapecytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]	51
Tabela 27.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub w skojarzeniu z chemioterapią [89]	53
Tabela 28.	Preparaty oksaliplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [83]	53
Tabela 29.	Odnalezione opracowania wtórne dotyczące porównania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia	55
Tabela 30.	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) u pacjentów leczonych schematem FOLFOX-4 z genem KRAS z i bez mutacji [126]	57
Tabela 31.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF	57

Tabela 32. Wyniki porównania pośredniego MTC schematu FOLFOX z pozostałymi schematami standardowej chemioterapii w I linii leczenia mCRC [61]	60
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 36. Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS i ORR jako surogatów	66
Tabela 37. Wybrane schematy chemioterapii w leczeniu mCRC (wytyczne PTOK 2013) [41]	68
Tabela 38. Ceny leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii mCRC [80].....	69
Tabela 39. Szacunkowe koszty jednego cyklu terapii dla schematów chemioterapii stosowanych w I linii mCRC ^a [80]	72
Tabela 40. Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	79
Tabela 40. Zestawienie publikacji dla badania PRIME.....	93
Tabela 41. Badania włączone do analizy MTC w I linii leczenia [61].....	93

15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [13]	9
Rysunek 2. Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [13]	10
Rysunek 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego po operacji [8]	17
Rysunek 4. Mechanizm działania PMAB. Źródło: Gemmete 2011 [75]	23
Rysunek 5. Schematy FOLFOX, FOLIRI, XELOX i substancje wchodzące w ich skład	42
Rysunek 6. Schemat porównań bezpośrednich w badaniach włączonych do analizy w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (ORR) i PFS [61]	60
	
Rysunek 8. Analiza potencjalnych komparatorów dla PMAB + FOLFOX	76

16. ANEKS

16.1. Charakterystyka badania dla porównania PMAB + FOLFOX vs FOLFOX

PRIME (publikacja główna Douillard 2010)			
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, w grupach równoległych.			
W badaniu uczestniczyły dwie grupy pacjentów: z dzikim (WT) i zmutowanym (MT) typem genu KRAS. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grupy WT KRAS.			
Kryteria włączenia^a			
1) wiek ≥ 18 lat; 2) nieleczony wcześniej rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; 3) stan sprawności wg ECOG 0–2; 4) dozwolona CTH adjuwantowa oparta na fluorouracylu, w przypadku gdy nawrót choroby nastąpił po 6 mies. od zakończenia terapii; 5) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany (≥ 20 mm); 6) dostępne próbki tkanki z guza pierwotnego lub przerzutu; 7) prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby i prawidłowe wyniki hematologiczne.			
Kryteria wykluczenia			
1) wcześniejsze stosowanie oksaliplatyny.			
POPULACJA	PMAB+FOLFOX-4	FOLFOX-4	
Liczebność grup^b	325	331	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	62 (27–85)	61 (24–82)	
Płeć (odsetek mężczyzn)	67%	62%	
Status ECOG (odsetek pacjentów)^c	0–1	94%	94%
	≥ 2	6%	5%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	21%	20%
	2	34%	35%
	≥ 3	44%	44%
Lokalizacja nowotworu (odsetek pacjentów)	Wątroba	18%	17%
	Wątroba + inna	69%	69%
	Inna niż wątroba	12%	14%
	Bd lub nieznana	1%	<1%
Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)	16%	17%	

PRIME (publikacja główna Douillard 2010)	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	<p>Grupa badana: PMAB: PMAB i.v. we wlewie 1-godz. 6mg/kg w dniu 1. przed FOLFOX-4, cykl powtarzany co 2 tyg. Jeżeli tolerancja leku była dobra, kolejne wlewy mogły trwać 30 min</p> <p>FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. we wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności</p> <p>Grupa kontrolna: FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. w 2-godz. wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności</p>
Kointerwencje	bd
Okres leczenia: mediana	11 cykli PMAB oraz oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie PMAB + FOLFOX-4 11 cykli oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie FOLFOX-4
Okres obserwacji: mediana	13,2 mies. vs 12,5 mies. (dla PFS) W przypadku bezpieczeństwa pacjenci byli obserwowani 30 dni po ostatnim cyklu leczenia, w przypadku analiz przeżycia informacje zbierano co 3 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
Randomizacja (1pkt)	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa Zachodnia, Kanada, Australia, reszta świata) oraz stan sprawności wg ECOG (0,1 lub 2); brak opisu metody randomizacji.
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaslepienie (0 pkt)	Brak. Zaslepieniu podlegała jedynie ocena odpowiedzi na leczenie
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, u których dokonano centralnej weryfikacji pomiaru wielkości zmian przerzutowych przed badaniem) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków przypisanych w protokole)
Utrata z badania (0 pkt)	Brak dokładnych danych ^d . Jedyna informacja dotyczy liczby osób, u których niemożliwe było stwierdzenie statusu genu KRAS (n = 87, 7,4%), co spowodowało wykluczenie ich z analizy
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	Amgen
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, • OS, • Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (ORR, CR, PR, SD), • Częstość resekcji (całkowitej, częściowej), • Toksyczność wg NCI-CTC v.3.0 (AE ogółem, poszczególne AE), • Ekspozycja na leczenie (liczba cykli, intensywność dawki, dawka całkowita), • Częstość występowania przeciwciał anty-PMAB i neutralizujących, • Jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS).

Tabela 41.
Zestawienie publikacji dla badania PRIME

Publikacja	Referencja	Typ publikacji
Douillard 2010 z załącznikami	[126]	Pełny tekst (publikacja główna)
Bennett 2011a	[142]	Pełny tekst
Bennet 2011b	[143]	Abstrakt
Burkes 2011	[144]	Abstrakt
Douillard 2013a z załącznikami	[74]	Pełny tekst
Douillard 2013b	[145]	Abstrakt
Douillard 2012	[146]	Abstrakt
Douillard 2011a	[147]	Abstrakt
Douillard 2011b	[148]	Abstrakt
Douillard 2010b	[149]	Abstrakt
Douillard 2010c	[150]	Abstrakt
Douillard 2009	[151]	Abstrakt
Oliner 2013	[152]	Abstrakt
Peeters 2012	[153]	Pełny tekst
Siena 2011a	[154]	Abstrakt
Siena 2011b	[155]	Abstrakt
Siena 2010	[156]	Abstrakt
Siena 2008	[157]	Abstrakt
Wang 2012	[158]	Abstrakt

16.2. Badania włączone do analizy MTC przeprowadzonej przez NICE 2011

Tabela 42.
Badania włączone do analizy MTC w I linii leczenia [61]

Autor i rok	Leczenie		
	Ramię 1	Ramię 2	Ramię 3
Comella 2009	FOLFOX	XELOX	X
Martoni 2006	FOLFOX	XELOX	X
Diaz-Rubio 2007	FOLFOX	XELOX	X
Porschen 2007	FOLFOX	XELOX	X
Hochster 2008	FOLFOX	XELOX	X
Ducreux 2010	FOLFOX	XELOX	X
Tournigand 2004 ^a	FOLFOX	FOLFIRI	X
Comella 2005	FOLFOX	FOLFIRI	X
Colucci 2005	FOLFOX	FOLFIRI	X

Autor i rok	Leczenie		
	Ramię 1	Ramię 2	Ramię 3
Seymour 2007^a	FOLFOX	FOLFIRI	5-FU
De Gramont 2000	FOLFOX	5-FU	X
Giacchetti 2000	FOLFOX	5-FU	X
Cunningham 2009	FOLFOX	5-FU	X
Goldberg 2006	FOLFOX	IFL	X
Goldberg 2004	FOLFOX	IFL	IROX
Kohne 2008	FOLFIRI	XELIRI	X
Kohne 2005	FOLFIRI	5-FU	X
Douillard 2000	FOLFIRI	5-FU	X
Souglakos 2006	FOLFIRI	FOLFOXIRI	X
Falcone 2007	FOLFIRI	FOLFOXIRI	X
Gennatas 2006	FOLFIRI	5-FU	X
Saltz 2000	5-FU	IFL	Irynotekan
Koopman 2007^a	XELIRI	Kapecytabina	X

a) Badanie sekwencyjne, użyto danych tylko z pierwszej linii leczenia.